COMPUESTOS QUE CONTIENEN UNO O MÁS DIBORONATOS Y ANÁLOGOS DE INSULINA RELACIONADOS

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

La presente descripción se relaciona con nuevos compuestos que incluyen uno o más grupos aromáticos que contienen boro, que incluyen diboronatos. La descripción se refiere al uso de los nuevos compuestos para unir glucosa. La presente descripción se relaciona además con kits y el uso de los compuestos y/o composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos para el tratamiento de trastornos caracterizados por niveles elevados de glucosa, tales como hiperglucemia, prediabetes y diabetes (p. ej., diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes durante el embarazo, diabetes MODY 1, MODY 2 o MODY 3), intolerancia a la glucosa, obesidad, síndromes metabólicos, dislipidemia, enfermedades neurológicas, trastornos del estado de ánimo, y trastornos psiquiátricos.

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud se presenta junto con un listado de secuencias en formato electrónico. El Listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado “30583M_WO_SL.xml,” creado el 10 de abril de 2024 y tiene un tamaño de 30.688.753 bytes. La información en el formato electrónico del Listado de Secuencias se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

Los ácidos borónicos se consideran generalmente ácidos de Lewis que tienen tendencia a unirse a hidroxilos porque, como los ácidos de Lewis, los ácidos borónicos pueden formar complejos con bases de Lewis tales como, por ejemplo, aniones hidróxido. Por lo tanto, las moléculas que contienen boronatos, incluidos los ácidos borónicos, tienen una tendencia general a unirse a grupos hidroxilo. Esta tendencia de unión se puede usar para la detección de grupos que contienen hidroxilo mediante reactivos de etiquetado con boro, en donde los grupos boronato se unen a los hidroxilos y, dependiendo de las condiciones del solvente y del regulador, los boronatos pueden formar enlaces boronato-éster hidrolizables con los grupos hidroxilo de moléculas que contienen hidroxilos, tal como los grupos hidroxilo presentes en dioles (*p. ej.*, glucosa). Aunque los compuestos que contienen boro pueden unirse a moléculas que contienen diol, lograr la selectividad con el uso de compuestos que contienen boro ha sido un desafío debido a su capacidad para unirse a varios dioles, incluidos cis dioles, en diversos grados. Si bien se puede lograr una afinidad de unión mejorada de compuestos que contienen boro hacia un diol vecinal específico de interés, esto puede causar una pérdida de selectividad.

La glucosa es el principal combustible para el cuerpo humano, y los valores de glucosa en la sangre están estrictamente regulados en individuos sanos. Por ejemplo, entre comidas, la glucosa en la sangre está cerca de 5 mmol/l (mM), y cuando las concentraciones de glucosa en la sangre aumentan después de una comida, el valor se ajusta rápidamente a 5 mM otra vez por la acción de la insulina. La hormona insulina se secreta por las células beta pancreáticas, y cuando la insulina se une a los receptores

de insulina en las células del cuerpo (por ejemplo, músculos y grasas), las células se estimulan para absorber glucosa mediante la translocación de los transportadores de glucosa de las vesículas de almacenamiento a la superficie celular (GLUT4) (*ver, p. ej.*, Huang, S.H. et al. *Cell Metabolism*, 5:237-252 (2007)).

Las personas con diabetes pueden perder su capacidad de producir insulina debido a la autoinmunidad contra las células beta (tipo 1) o tener baja sensibilidad a la insulina en combinación con una secreción deficiente de insulina (tipo 2). Por ejemplo, aquellos con diabetes tipo 1 pueden depender de múltiples inyecciones diarias de insulina, tanto para la cobertura basal, típicamente una vez al día, como para las comidas (bolo) para controlar sus niveles de glucosa (*ver*, *p. ej.*, Polonsky, K.S. et al. The Journal of Clinical Investigation 81: 442-448 (1988)). Debido a que los valores de glucosa pueden fluctuar de manera impredecible, es extremadamente difícil lograr una dosificación perfecta de insulina día tras día. De hecho, a pesar de muchos avances tecnológicos en el tratamiento de la diabetes, los investigadores observan actualmente un empeoramiento del control de la glucosa a largo plazo y/o de la salud metabólica en general, en parte debido a problemas de estilo de vida.

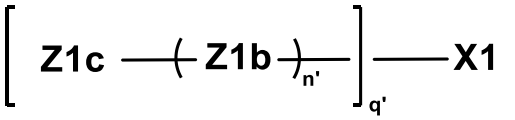
Los sensores de glucosa y los análogos de insulina que detectan glucosa son conocidos en la técnica. *Ver*, p. ej., WO 2016/179568 A1 y WO 2021/202802 A1. Sin embargo, existe una necesidad en la técnica de desarrollar sensores de glucosa e insulinas que detectan glucosa que tengan propiedades mejoradas, tales como unirse al receptor de insulina y responder proporcionalmente a diferentes concentraciones de glucosa y proporcionar una respuesta graduada y reversible a los cambios en los niveles de glucosa bajo condiciones fisiológicas.

Por tanto, existe una necesidad médica insatisfecha de nuevos compuestos, tales como compuestos que unen glucosa y pueden utilizarse en análogos/conjugados de insulina sensibles a la glucosa, que puedan controlar los niveles de glucosa en la sangre.

En este caso, de acuerdo con determinadas modalidades, se describen sensores de glucosa y análogos de insulina que detectan glucosa que tienen propiedades mejoradas, tales como una vida media terminal prolongada y/o una disminución en la depuración, una afinidad mejorada por el receptor de insulina, y/o una activación mejorada del receptor de insulina.

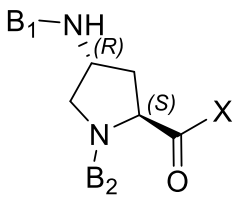
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, un compuesto comprende uno o más diboronatos de la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

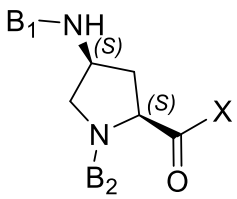


Cada Z1b es independientemente una porción enlazadora. Cada n' es 0, 1, 2, 3, 4, o 5. Al menos un n' es 1, 2, 3, 4, o 5. X1 puede comprender una sustancia farmacológica o un polipéptido. Cada Z1c se conjuga covalentemente directamente o mediante uno o más Z1b con una amina en X1. Al menos un Z1c se selecciona independientemente de un diboronato, en donde el diboronato se selecciona

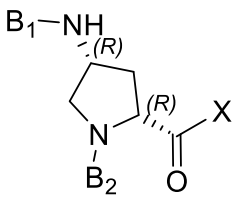
independientemente de las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227. Cada Z1c adicional opcionalmente se selecciona independientemente de un diboronato, una porción de azúcar, una porción que contiene diol, y una porción que contiene poliol, en donde el diboronato se selecciona independientemente de las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227. Cada q' es 1, 2, 3, 4, o 5, en donde cuando q' es 2 o más, cada Z1c y Z1b correspondiente se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes. Las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227 son:



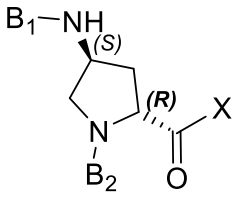
FF12A



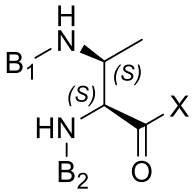
FF12B



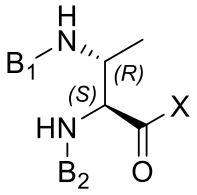
FF12C



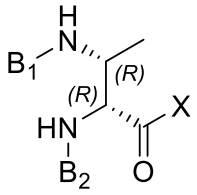
FF12D



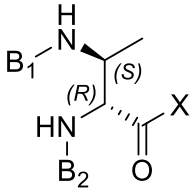
FF116A



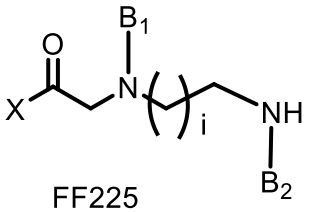
FF116B



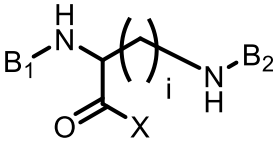
FF116C



FF116D



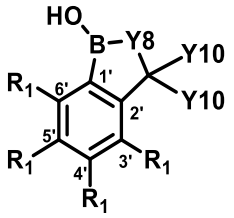
FF225



FF227

.

X en las fórmulas anteriores representa un punto de unión covalente a una amina de Z1b o a una amina de X1 cuando n' es 0. Cada i puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7. Los grupos B_1 y B_2 en las fórmulas anteriores pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo aromático que contiene boro. Cuando cada Z1c se selecciona de las Fórmulas FF225 y FF227, al menos uno de los B_1 y B_2 es la Fórmula F7, en donde la Fórmula F7 es:



(F7)

Un R_1 de F7 representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c. Cada R_1 restante puede seleccionarse independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, $(SO_2)NH$-CH_3, $(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7. Y8 puede ser O o NR, en donde R es un grupo alquilo C_1-C_6 o H. Cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, en donde para al menos un F7 al menos un Y10 no es H.

En un segundo aspecto, un compuesto se selecciona del grupo que consiste en un polipéptido que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1, 24051, y 24052. La cadena B puede

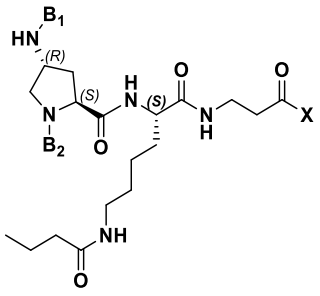
comprender una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24063, 25228, 25229, 25232, 25305, 25308, 25312, 25236, 25095, y 25380-25397.

En un tercer aspecto, una composición farmacéutica comprende al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las modalidades de acuerdo con el primer y segundo aspectos.

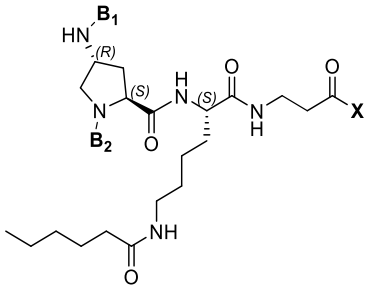
En un cuarto aspecto, la presente descripción incluye un compuesto de la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable de este:

Z1c-enlazador.

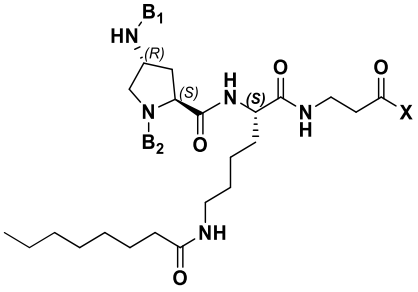
El Z1c-enlazador se puede seleccionar de:



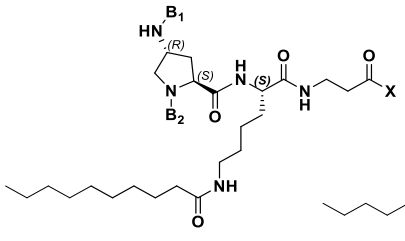
FFL-1



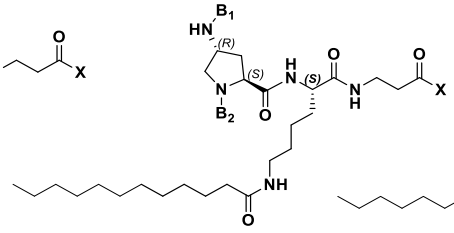
FFL-2



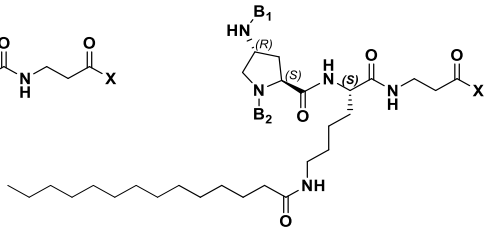
FFL-3



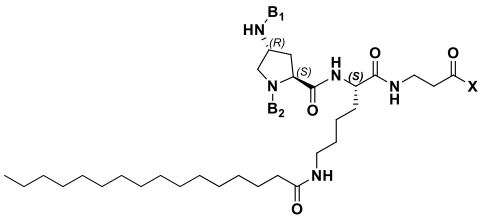
FFL-4



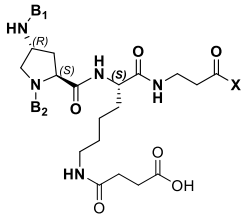
FFL-5



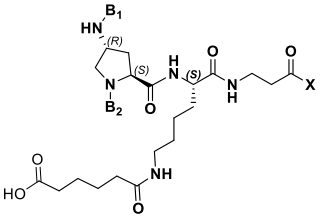
FFL-6



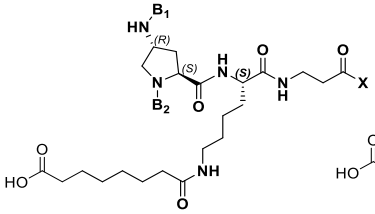
FFL-7



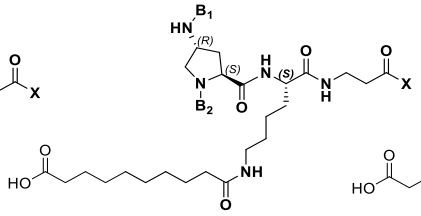
FFL-8



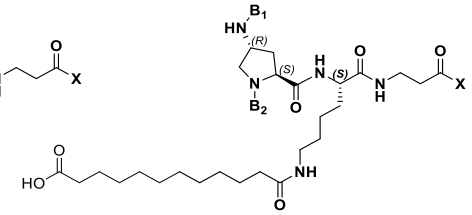
FFL-9



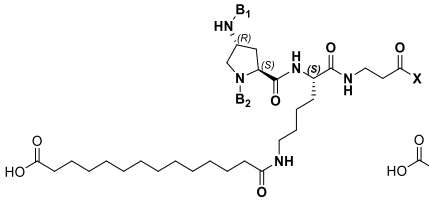
FFL-10



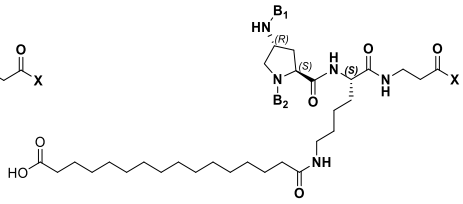
FFL-11



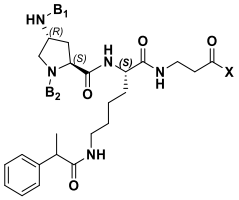
FFL-12



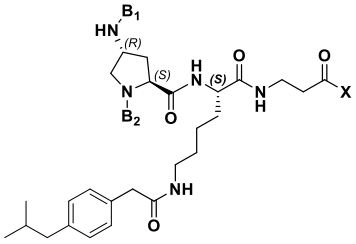
FFL-13



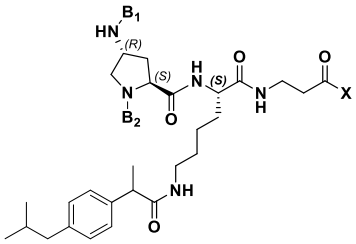
FFL-14



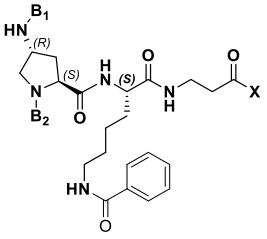
FFL-15



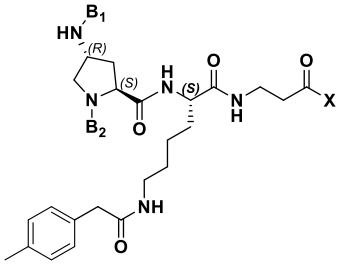
FFL-16



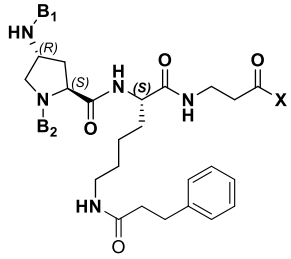
FFL-17



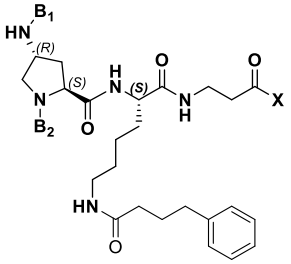
FFL-18



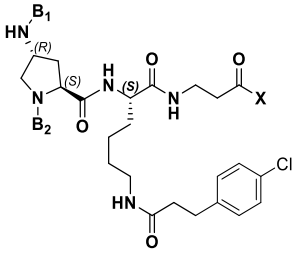
FFL-19



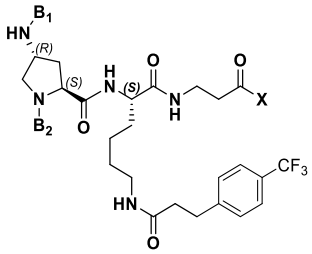
FFL-20



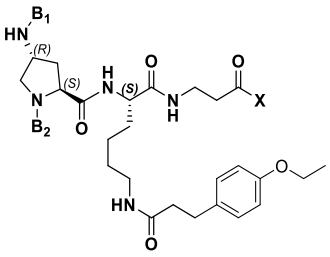
FFL-21



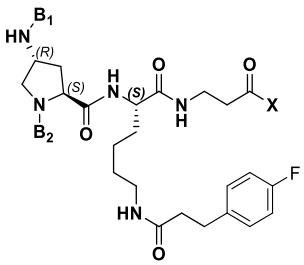
FFL-22



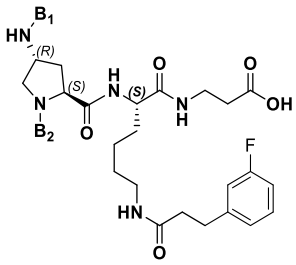
FFL-23



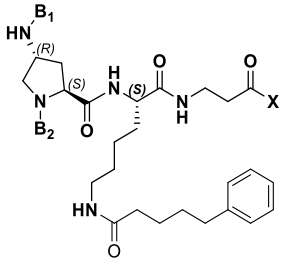
FFL-24



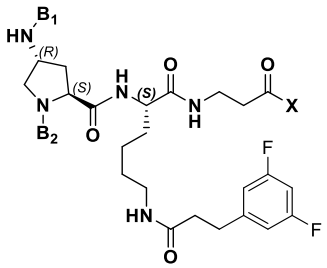
FFL-25



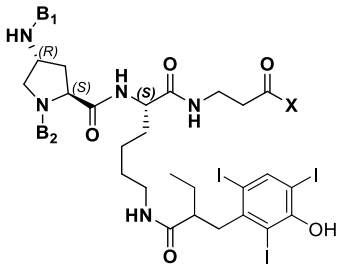
FFL-26



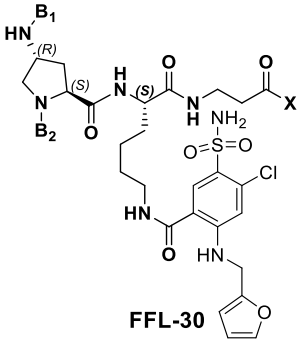
FFL-27



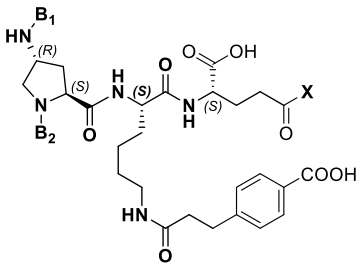
FFL-28



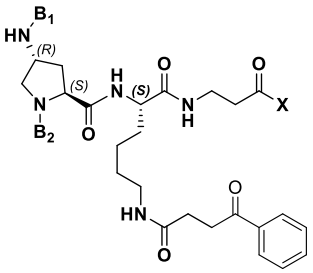
FFL-29



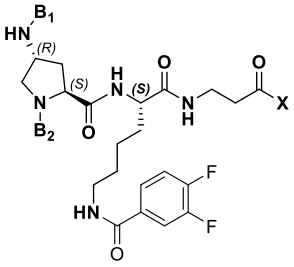
FFL-30



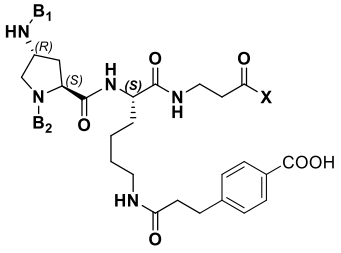
FFL-31



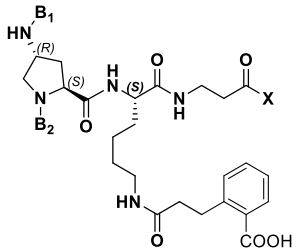
FFL-32



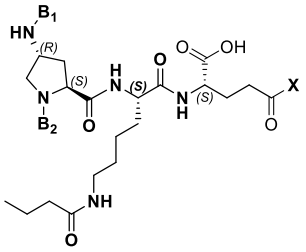
FFL-33



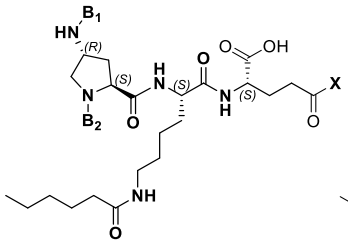
FFL-34



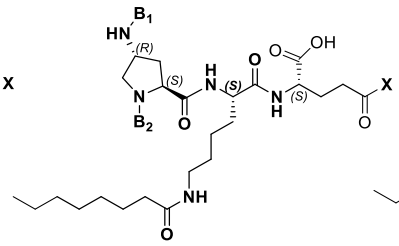
FFL-35



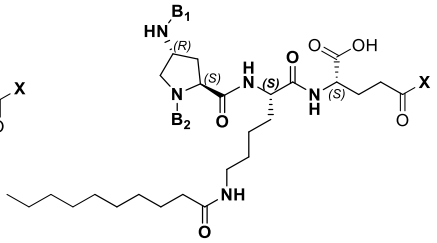
FFL-36



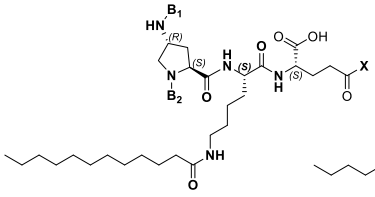
FFL-37



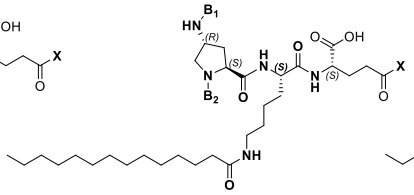
FFL-38



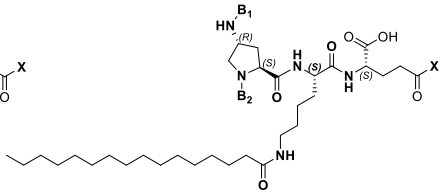
FFL-39



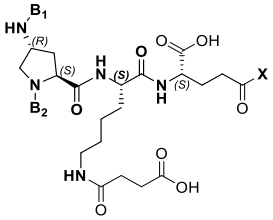
FFL-40



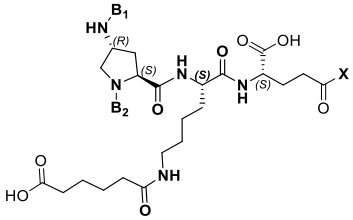
FFL-41



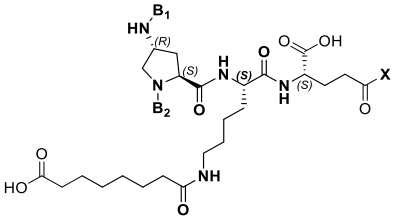
FFL-42



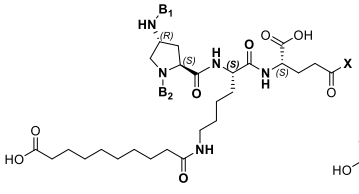
FFL-43



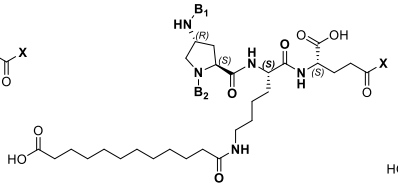
FFL-44



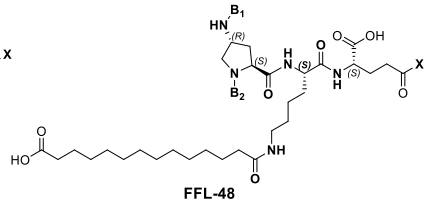
FFL-45



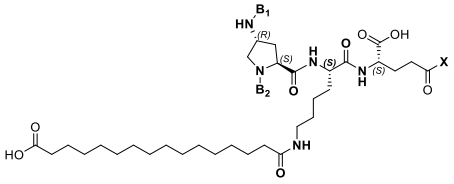
FFL-46



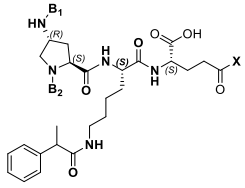
FFL-47



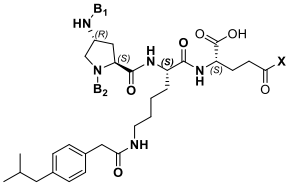
FFL-48



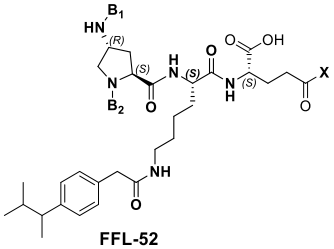
FFL-49



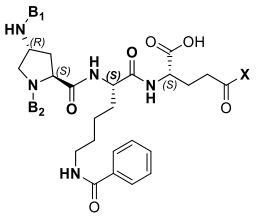
FFL-50



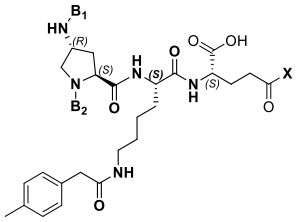
FFL-51



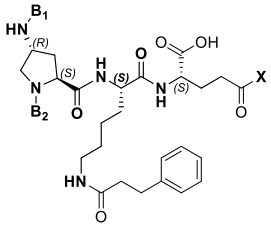
FFL-52



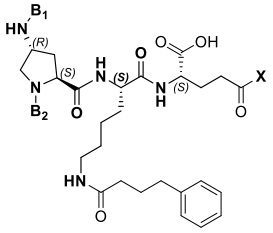
FFL-53



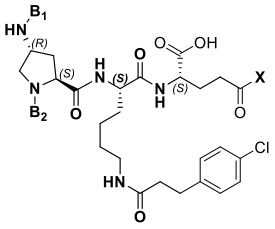
FFL-54



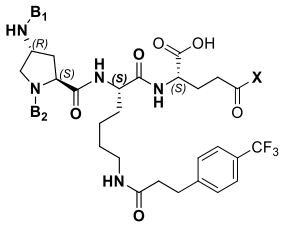
FFL-55



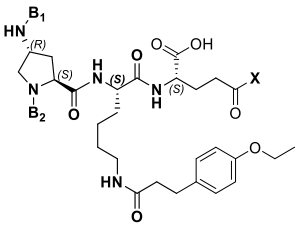
FFL-56



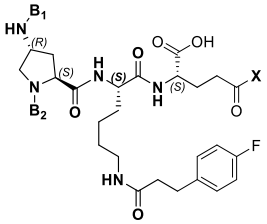
FFL-57



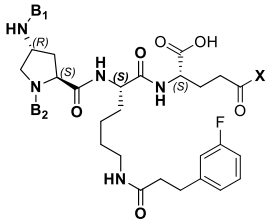
FFL-58



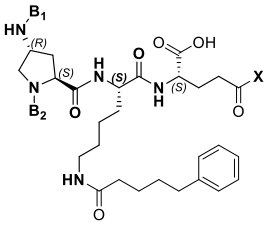
FFL-59



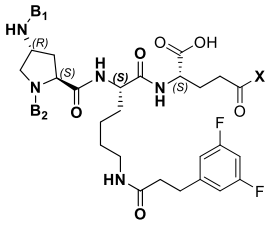
FFL-60



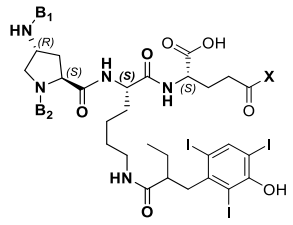
FFL-61



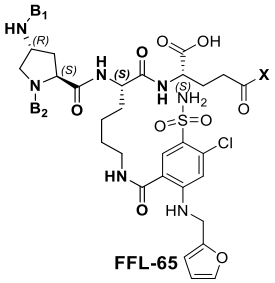
FFL-62



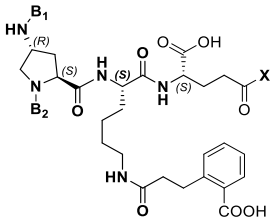
FFL-63



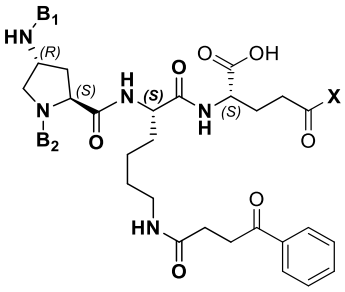
FFL-64



FFL-65

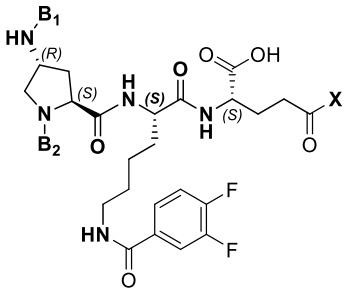


FFL-66



FFL-67

, o



FFL-68

.

El grupo X de las fórmulas anteriores se puede seleccionar de un grupo saliente, NH_2, y H. Los grupos B_1 y B_2, que puede ser idéntico o diferente, cada uno representa independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En un quinto aspecto, la presente descripción incluye un polipéptido que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1, 24051, y 24052. La cadena B puede comprender una secuencia seleccionada de 25000 – 25397.

En un sexto aspecto, la presente descripción incluye un compuesto que tiene una potencia agonista para un receptor de insulina que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que tiene una potencia agonista para un receptor de insulina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El compuesto puede tener una primera potencia de EC50 para activar el receptor de insulina en una primera concentración de glucosa y una segunda potencia de EC50 para activar el receptor de

insulina en una segunda concentración de glucosa. Cuando la primera concentración de glucosa es 5,6 mM y la segunda concentración de glucosa es 16,7 mM, el compuesto tiene una relación de potencia agonista del receptor de insulina de la primera EC50 con la segunda EC50 de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 20, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 15, aproximadamente 2 a aproximadamente 14, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 13, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 12, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 11, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 9, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 8, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 6, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5, o aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5.

En un séptimo aspecto, la presente descripción incluye un compuesto que tiene una potencia agonista para glucosa que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que tiene afinidad de unión para la glucosa, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Cuando se administra en una dosis de 30 nmol/kg a un primer grupo de ratas con una primera velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 100 mg/dl y a un segundo grupo de ratas con una segunda velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 200 mg/dl el compuesto proporciona una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2500, aproximadamente 1 a aproximadamente 2000, aproximadamente 1 a aproximadamente 1500, aproximadamente 100 a

aproximadamente 1500, y aproximadamente 1000 a aproximadamente 1500, y una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5, o aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

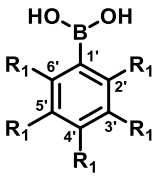
En un octavo aspecto, la presente descripción incluye un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades dentro de los aspectos anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar como medicamento.

En un noveno aspecto, la presente descripción incluye un método de tratamiento o prevención de la diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o síndrome metabólico. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de una cualquiera de las modalidades del primer, segundo o quinto al octavo aspecto anterior, o una composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto.

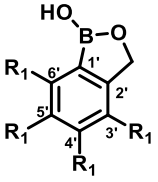
En un décimo aspecto, la presente descripción incluye un compuesto, un uso del compuesto, un método para administrar el compuesto, o un dispositivo o formulación que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera modalidad del primer, segundo o quinto al octavo aspecto anterior, o una composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto. La descripción incluye el uso o el método en el tratamiento o prevención de la diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o síndrome metabólico. La descripción incluye la elaboración de un medicamento que comprende tal compuesto. La descripción incluye el uso de tal compuesto como un

agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes u obesidad para el control de los niveles de azúcar en la sangre, o para el control de la liberación de un fármaco. La descripción incluye el método que comprende administrar al sujeto el compuesto como un agente terapéutico o profiláctico. La descripción incluye el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades del cuarto aspecto como un intermedio en la síntesis de una sustancia farmacológica o un agente terapéutico de un compuesto profiláctico.

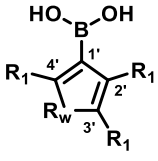
En un undécimo aspecto, la presente descripción incluye un compuesto que comprende al menos un diboronato, en donde el diboronato comprende al menos dos grupos aromáticos que contienen boro, en donde al menos un grupo aromático que contiene boro está unido covalentemente al compuesto y se selecciona de F3-F11, y el otro grupo aromático que contiene boro está unido covalentemente al compuesto y se selecciona opcionalmente de F1-F11 o un ácido borónico,



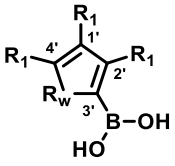
(F1)



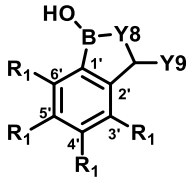
(F2)



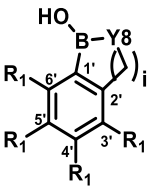
(F3)



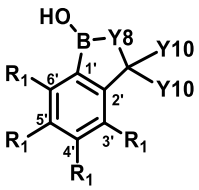
(F4)



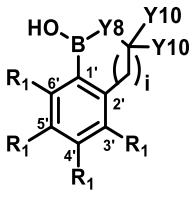
(F5)



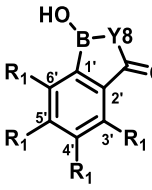
(F6)



(F7)



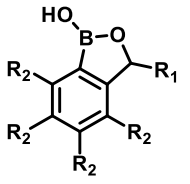
(F8)



(F9)

(F10)

, y



(F11) .

Al menos un R1 en cada uno de F1-F11 está unido covalentemente al compuesto. Cada R_1 y R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH-CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7. Para las Fórmulas F3-F4, R_w es O o S. Para la Fórmula F6, cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; o i es 2, 3, 4, o 5; y ninguno, uno, o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3 y/o SO_2CF_3; o cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5. Para las Fórmulas F5 y F7-F10, cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4,o 5; o cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5; Y9 es CH_3, F, CF_3, CHF_2, o OCH_3; y cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, CH_2CH_3, CH_2CH_2OH, F, CF_3, CHF_2, y OCH_3 con la condición de que al menos un Y10 no sea H.

En un decimosegundo aspecto, la presente descripción incluye un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, o derivado isotópico de este del compuesto de acuerdo con el undécimo aspecto.

En un decimotercer aspecto, la presente descripción incluye un compuesto que comprende X1 y uno o más Z1c, o un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, o un derivado isotópico de este. X1 comprende:

(i) NH_2 u OH;

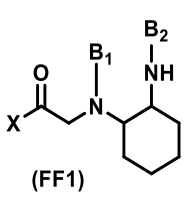
(ii) una sustancia farmacológica que comprende una amina;

(iii) una sustancia farmacológica que se conjuga covalentemente con un enlazador que contiene amina; o

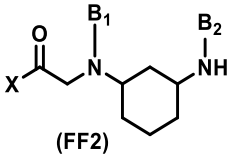
(iv) una amina configurada para conjugarse covalentemente con una sustancia farmacológica.

Cada Z1c se conjuga covalentemente, directa o indirectamente, con una amina en X1 o con OH cuando X1 es OH. Cada Z1c se selecciona independientemente de:

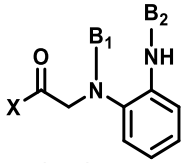
a) Fórmulas FF1-FF48, en donde las Fórmulas FF1-FF48 son:



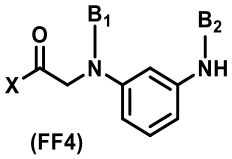
(FF1)



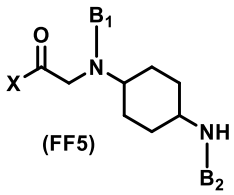
(FF2)



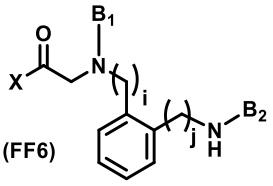
(FF3)



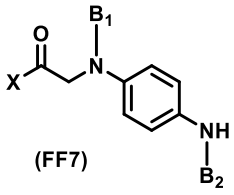
(FF4)



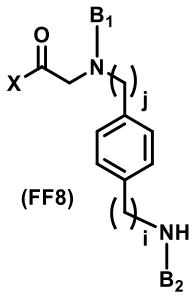
(FF5)



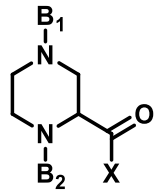
(FF6)



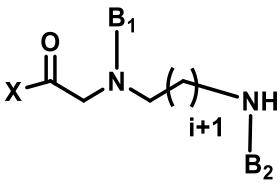
(FF7)



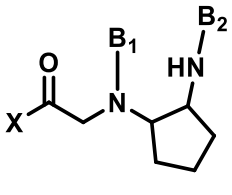
(FF8)



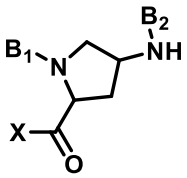
(FF9)



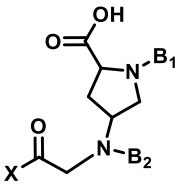
(FF10)



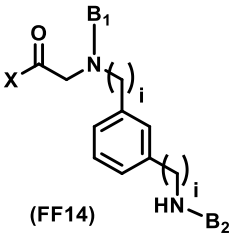
(FF11)



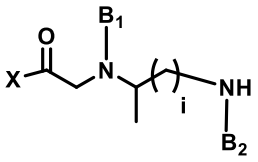
(FF12)



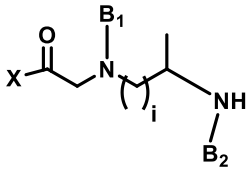
(FF13)



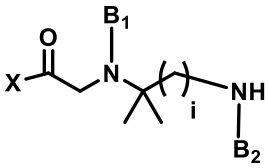
(FF14)



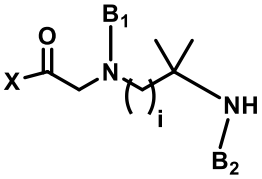
(FF15)



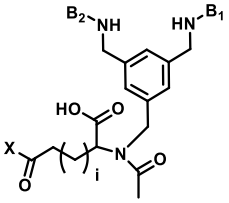
(FF16)



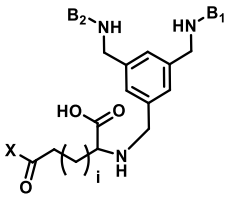
(FF17)



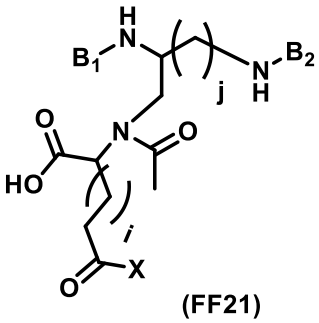
(FF18)



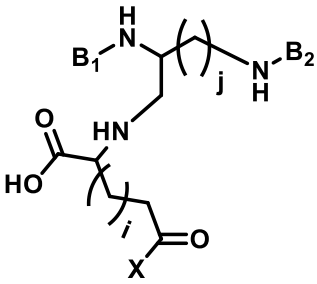
(FF19)



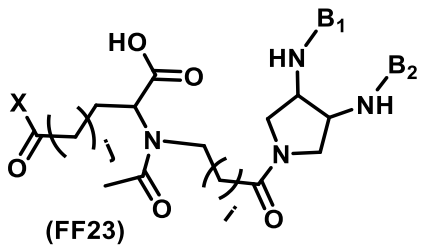
(FF20)



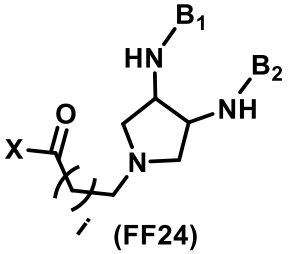
(FF21)



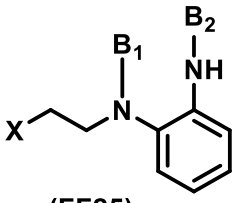
(FF22)



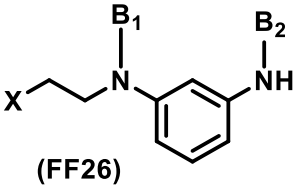
(FF23)



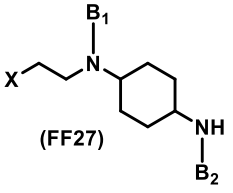
(FF24)



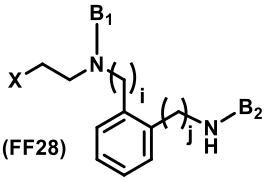
(FF25)



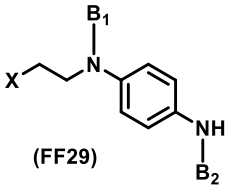
(FF26)



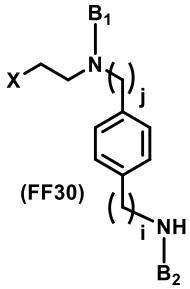
(FF27)



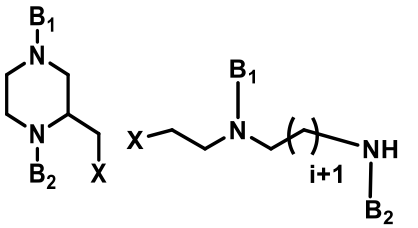
(FF28)



(FF29)

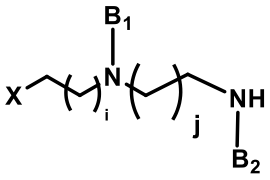


(FF30)

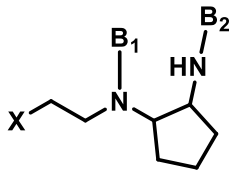


(FF31)

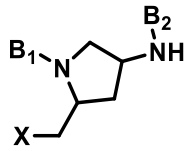
(FF32)



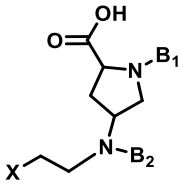
(FF33)



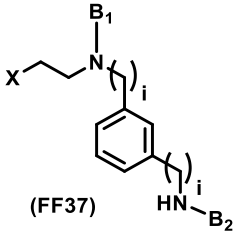
(FF34)



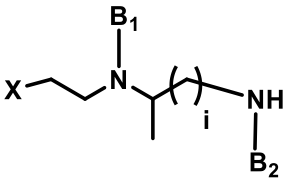
(FF35)



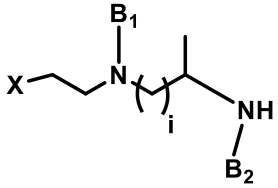
(FF36)



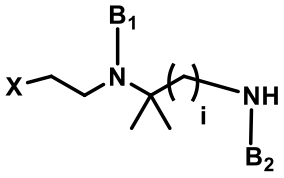
(FF37)



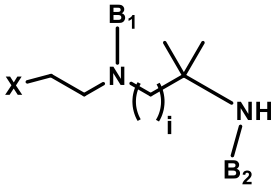
(FF38)



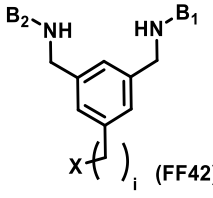
(FF39)



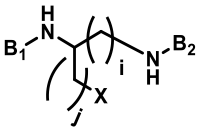
(FF40)



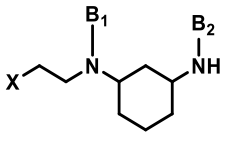
(FF41)



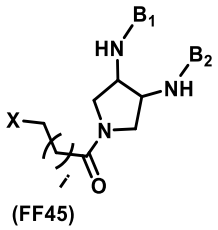
(FF42)



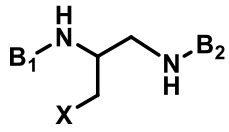
(FF43)



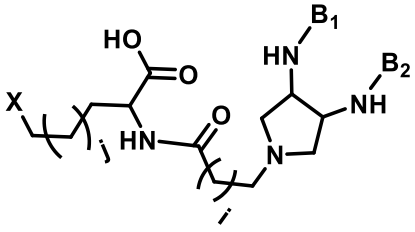
(FF44)



(FF45)

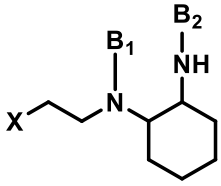


(FF46)



(FF47)

y



(FF48) ;

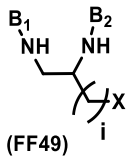
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

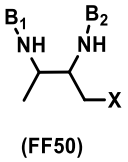
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

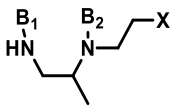
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

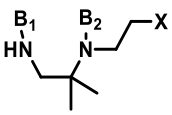
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

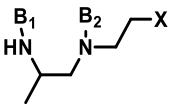
b) Fórmulas FF49-FF88, en donde las Fórmulas FF49-FF88 son:

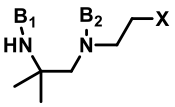

(FF49)

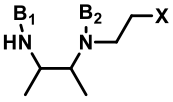

(FF50)

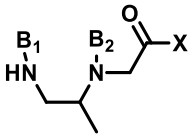

(FF51)

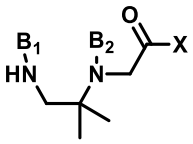

(FF52)

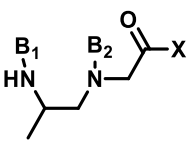

(FF53)

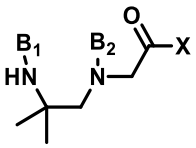

(FF54)

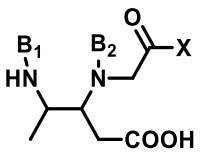

(FF55)

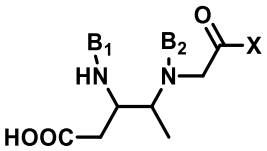

(FF56)

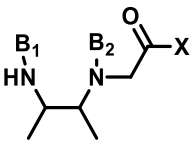

(FF57)

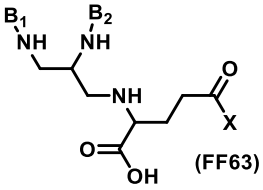

(FF58)

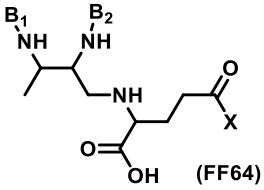

(FF59)

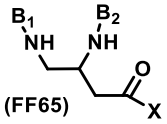

(FF60)

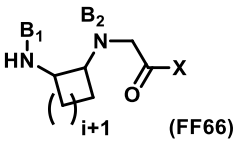

(FF61)

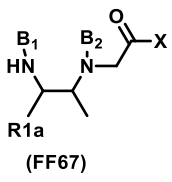

(FF62)

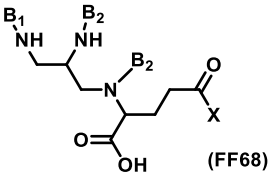

(FF63)

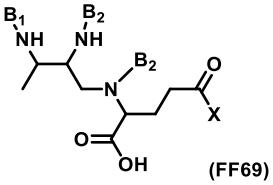

(FF64)

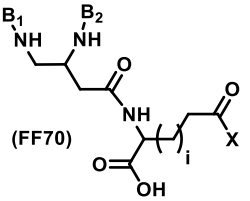

(FF65)

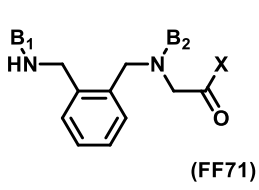

i+1 (FF66)

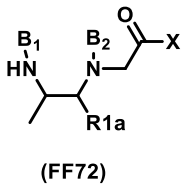

(FF67)

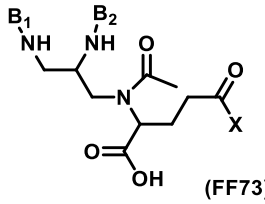

(FF68)

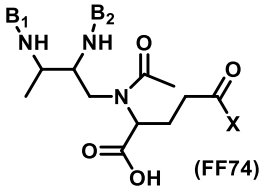

(FF69)

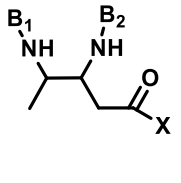

(FF70)

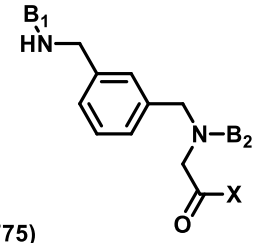

(FF71)

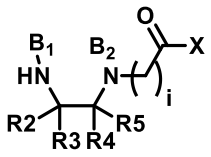

(FF72)

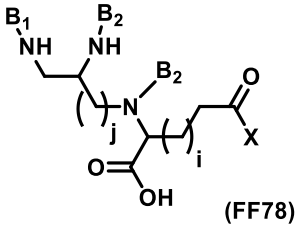

(FF73)

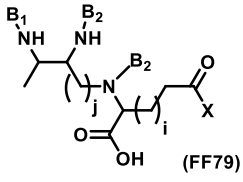

(FF74)

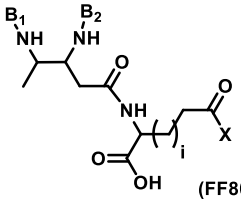

(FF75)

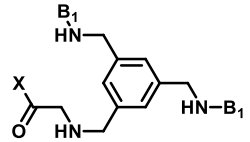

(FF76)

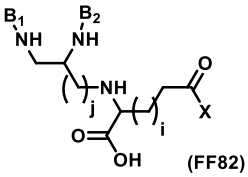

(FF77)

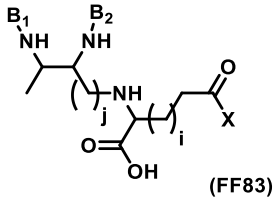

(FF78)

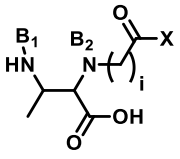

(FF79)

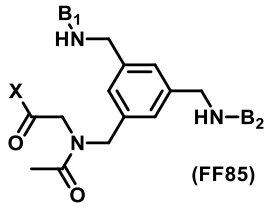

(FF80)

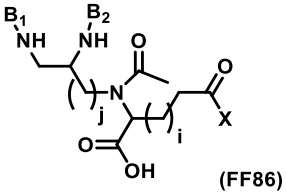

(FF81)

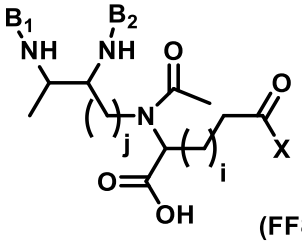

(FF82)


(FF83)

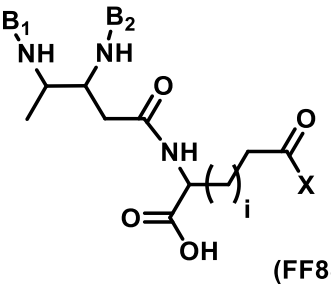

(FF84)


(FF85)


(FF86)


(FF87)

y


(FF88);

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

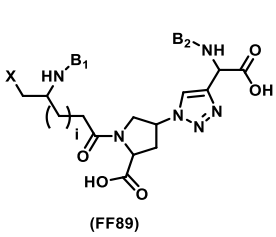
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

R1a se selecciona de COOH, CH_3, H y OH;

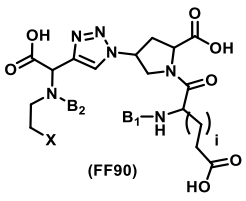
R2, R3, R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de CH_3, H, OH, y COOH, y al menos uno de R2, R3, R4 y R5 es CH_3 u OH; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

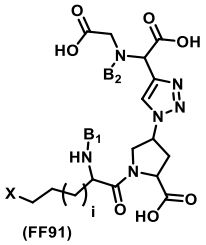
c) Fórmulas FF89-FF112, en donde las Fórmulas FF89-FF112 son:



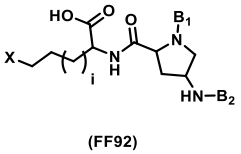
(FF89)



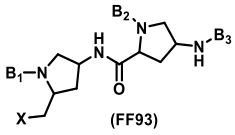
(FF90)



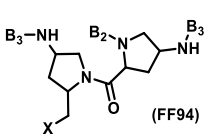
(FF91)



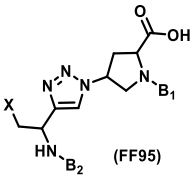
(FF92)



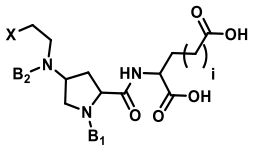
(FF93)



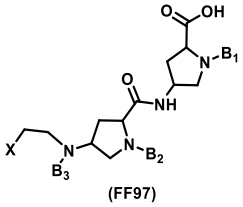
(FF94)



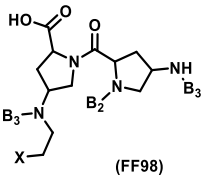
(FF95)



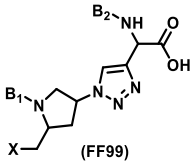
(FF96)



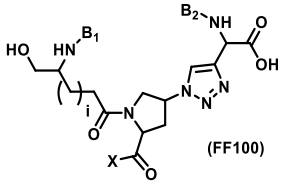
(FF97)



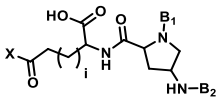
(FF98)



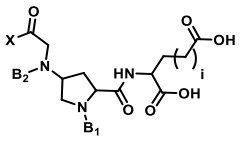
(FF99)



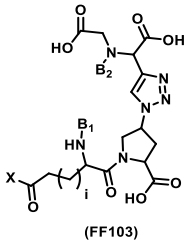
(FF100)



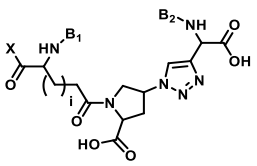
(FF101)



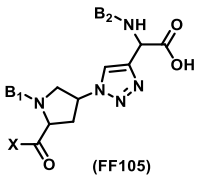
(FF102)

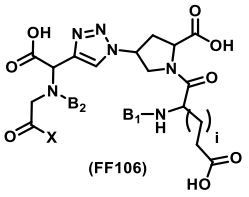


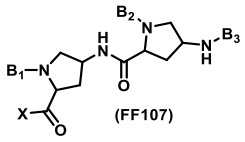
(FF103)

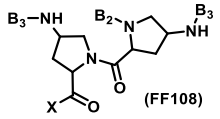


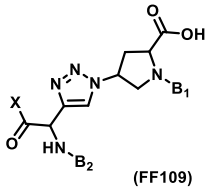
(FF104)

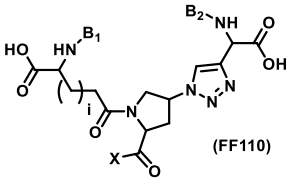

(FF105)

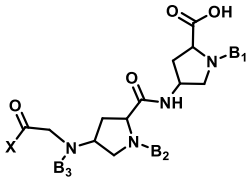

(FF106)


(FF107)

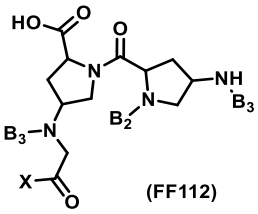

(FF108)


(FF109)


(FF110)


(FF111)

y


(FF112)

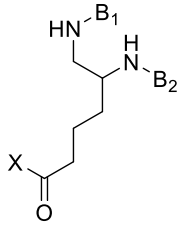
;

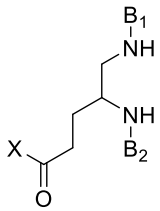
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

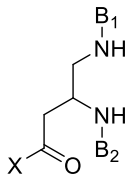
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

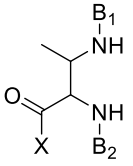
B_1, B_2 y B_3, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro, un derivado de ácido carboxílico o un H, en donde en cada estructura FF89-FF112 que contiene grupos B1, B2 y B3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente un grupo aromático que contiene boro;

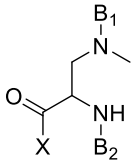
d) Fórmulas FF113-FF136, en donde las Fórmulas FF113-FF136 son:

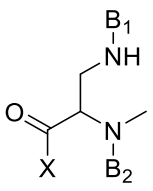

(FF113)


(FF114)

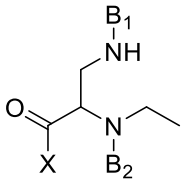

(FF115)


(FF116)

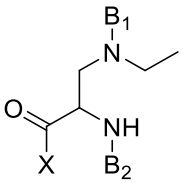

(FF117)



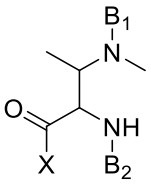
(FF118)



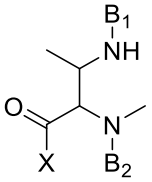
(FF119)



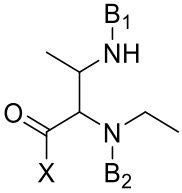
(FF120)



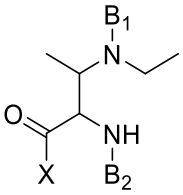
(FF121)



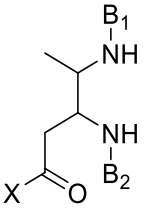
(FF122)



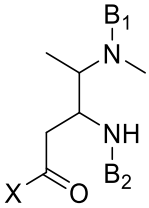
(FF123)



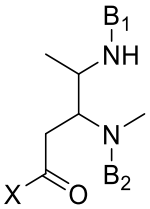
(FF124)



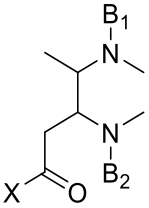
(FF125)



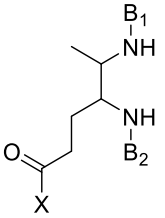
(FF126)



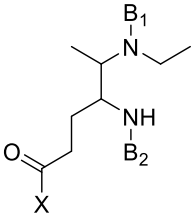
(FF127)



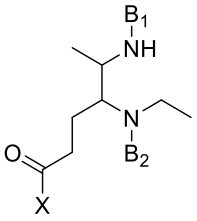
(FF128)



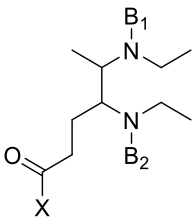
(FF129)



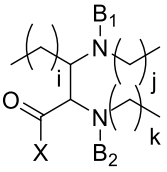
(FF130)



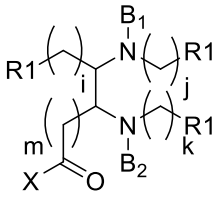
(FF131)



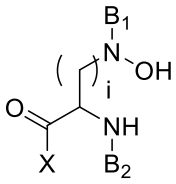
(FF132)



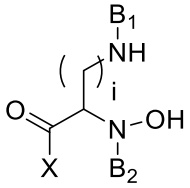
(FF133)



(FF134)



(FF135) y



(FF136) ;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

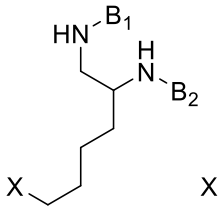
k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

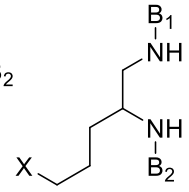
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo, o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

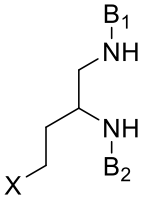
e) Fórmulas FF137-FF160, en donde las Fórmulas FF137-FF160 son:



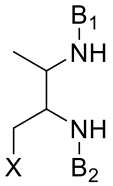
(FF137)



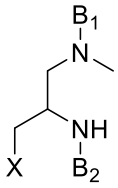
(FF138)



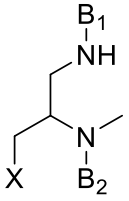
(FF139)



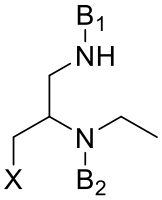
(FF140)



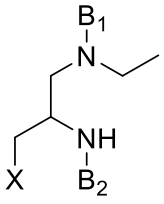
(FF141)



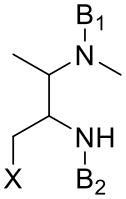
(FF142)



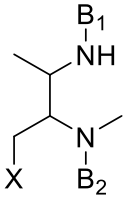
(FF143)



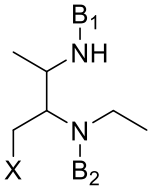
(FF144)



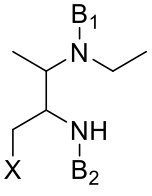
(FF145)



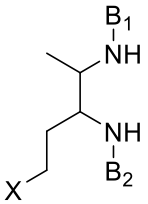
(FF146)



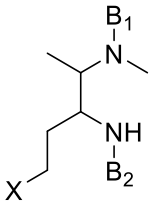
(FF147)



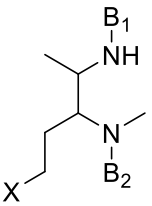
(FF148)



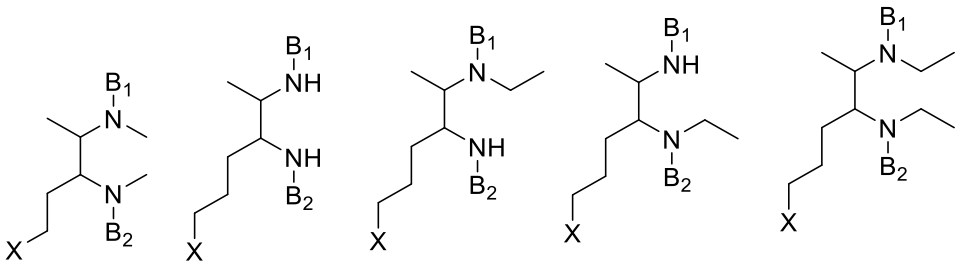
(FF149)



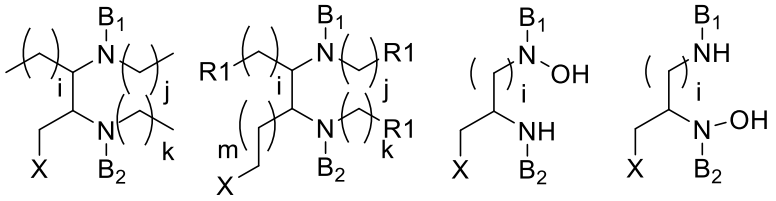
(FF150)



(FF151)



(FF152) (FF153) (FF154) (FF155) (FF156)



(FF157) (FF158) (FF159) y (FF160) ;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

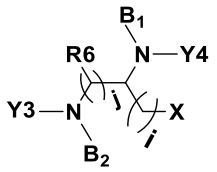
k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

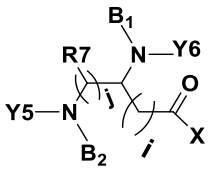
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo, o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

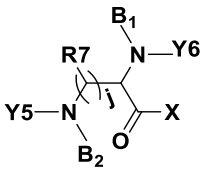
f) Fórmulas FF161-FF164, en donde las Fórmulas FF161-FF164 son:



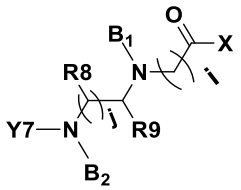
(FF161)



(FF162)



(FF163)



(FF164)

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 1, 2, 3, 4, o 5;

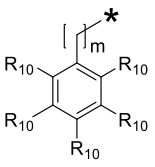
cada R6, R7, R8, y R9 para diferentes valores de j se selecciona independientemente de H, CF_3, CH_3, CHF_2 y $(CH_2)_mCH_3$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5;

Y3, Y4, Y5, Y6 e Y7 se seleccionan cada uno independientemente de H, CH_2-X4 y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

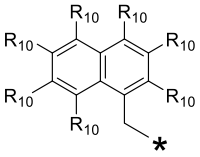
en donde X4 se selecciona de -COOH, $-(CH_2)_mCOOH$, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada X4 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; en donde m es 1, 2, 3, 4, o 5;

en donde al menos uno de Y5, Y6 e Y7 en las Fórmulas FF162 y FF163 no es H y al menos uno de Y7, R8 y R9 en FF164 no es H; y

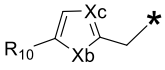
en donde las Fórmulas IV-1 a IV-135 son:



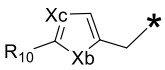
(IV-1)



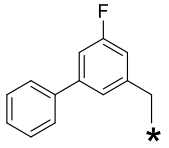
(IV-2)



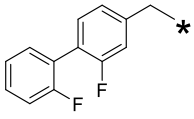
(IV-3)



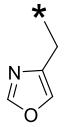
(IV-4)



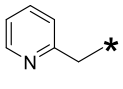
(IV-5)



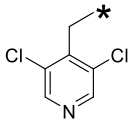
(IV-6)



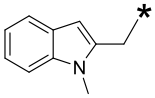
(IV-7)



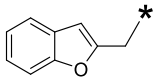
(IV-8)



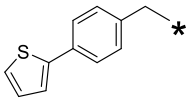
(IV-9)



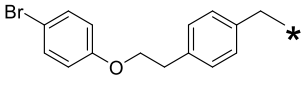
(IV-10)



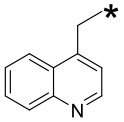
(IV-11)



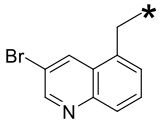
(IV-12)



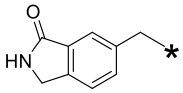
(IV-13)



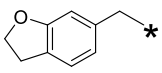
(IV-14)



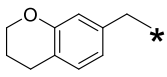
(IV-15)



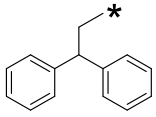
(IV-16)



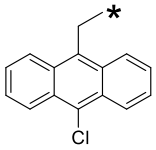
(IV-17)



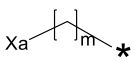
(IV-18)



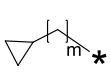
(IV-19)



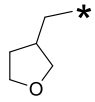
(IV-20)



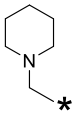
(IV-21)



(IV-22)



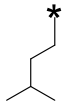
(IV-23)



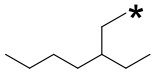
(IV-24)

(IV-25)

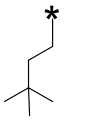
(IV-26)



(IV-27)

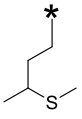


(IV-28)

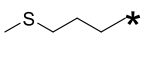


(IV-29)

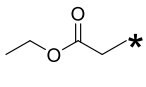
(IV-30)



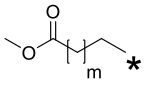
(IV-31)



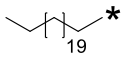
(IV-32)



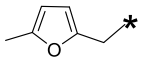
(IV-33)



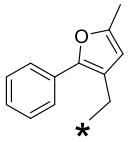
(IV-34)



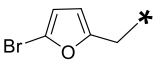
(IV-35)



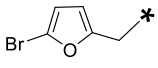
(IV-36)



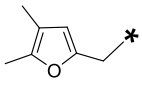
(IV-37)



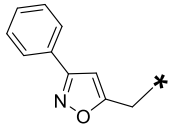
(IV-38)



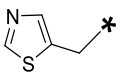
(IV-39)



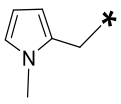
(IV-40)



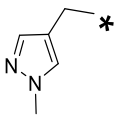
(IV-41)



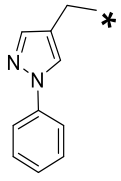
(IV-42)



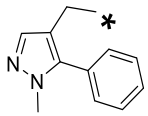
(IV-43)



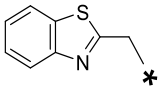
(IV-44)



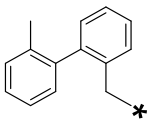
(IV-45)



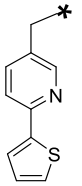
(IV-46)



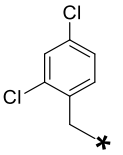
(IV-47)



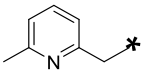
(IV-48)



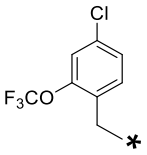
(IV-49)



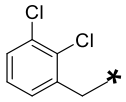
(IV-50)



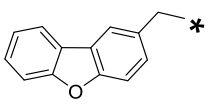
(IV-51)



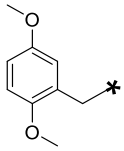
(IV-52)



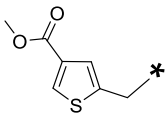
(IV-53)



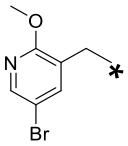
(IV-54)



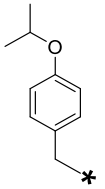
(IV-55)



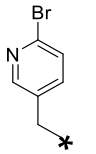
(IV-56)



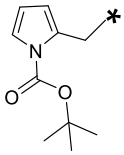
(IV-57)



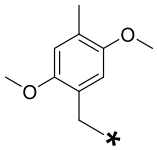
(IV-58)



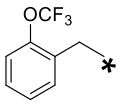
(IV-59)



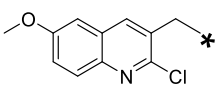
(IV-60)



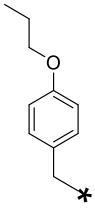
(IV-61)



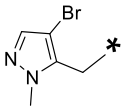
(IV-62)



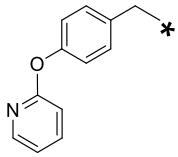
(IV-63)



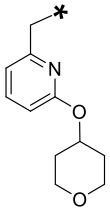
(IV-64)



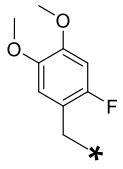
(IV-65)



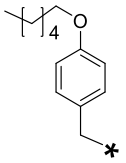
(IV-66)



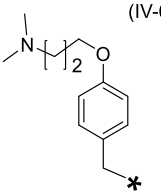
(IV-67)



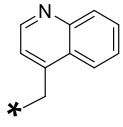
(IV-68)



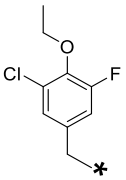
(IV-69)



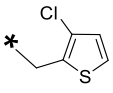
(IV-70)



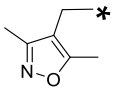
(IV-71)



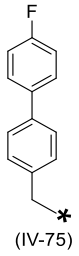
(IV-72)



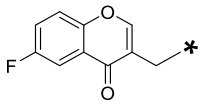
(IV-73)



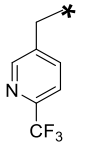
(IV-74)



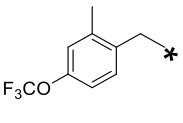
(IV-75)



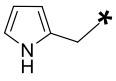
(IV-76)



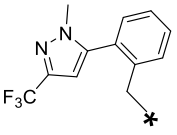
(IV-77)



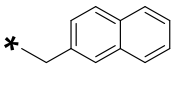
(IV-78)



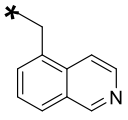
(IV-79)



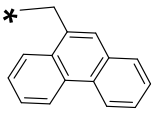
(IV-80)



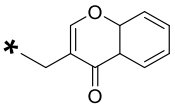
(IV-81)



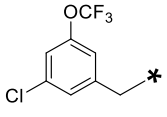
(IV-82)



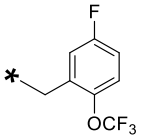
(IV-83)



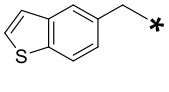
(IV-84)



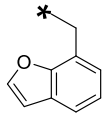
(IV-85)



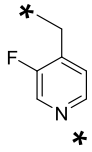
(IV-86)



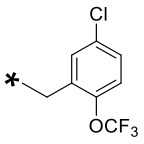
(IV-87)



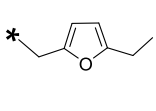
(IV-88)

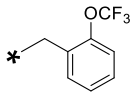


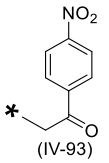
(IV-89)

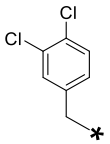


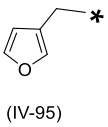
(IV-90)

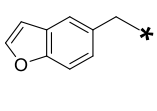

(IV-91)

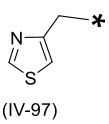

(IV-92)

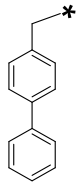

(IV-93)

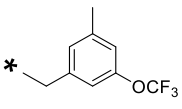

(IV-94)

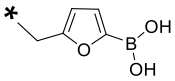

(IV-95)

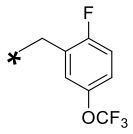

(IV-96)

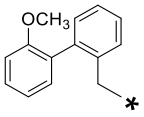

(IV-97)

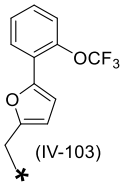

(IV-98)

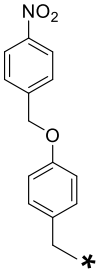

(IV-99)

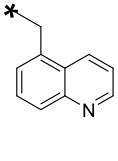

(IV-100)

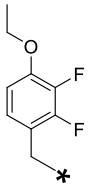

(IV-101)

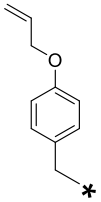

(IV-102)

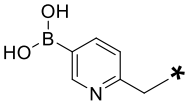

(IV-103)

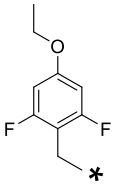

(IV-104)

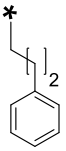

(IV-105)

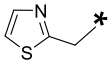

(IV-106)

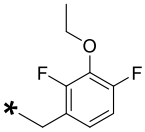

(IV-107)

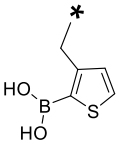

(IV-108)

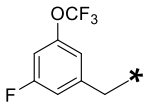

(IV-109)

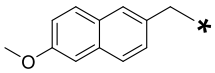

(IV-110)

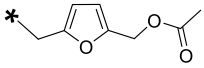

(IV-111)

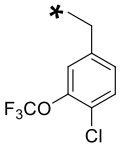

(IV-112)

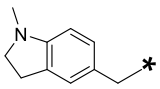

(IV-113)


(IV-114)

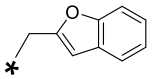

(IV-115)

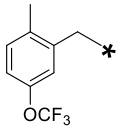

(IV-116)

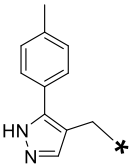

(IV-117)

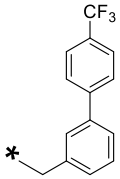

(IV-118)

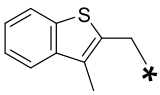
(IV-119)

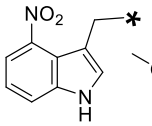

(IV-120)

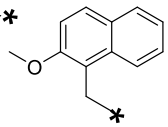

(IV-121)

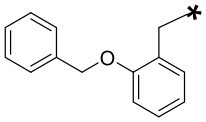

(IV-122)

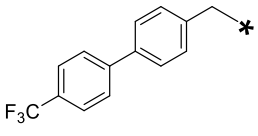

(IV-123)

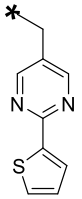

(IV-124)

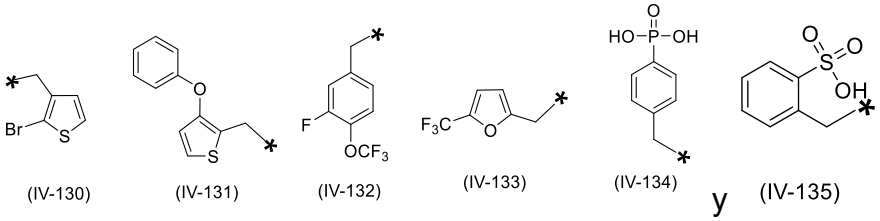

(IV-125)


(IV-126)


(IV-127)


(IV-128)


(IV-129)



(IV-130) (IV-131) (IV-132) (IV-133) (IV-134) y (IV-135) ;

en donde Xa representa CH=O, CHF_2, CF_3, CH_2SH, COOH, CH_2OH, CH_2NO_2, CH_2NH_2, CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH((CH_2)_3\text{-}CH_3)_2$ o $CH(CH_2\text{-}CH_3)_2$;

Xb representa O, NH, CH_2, o S;

Xc representa CH o N;

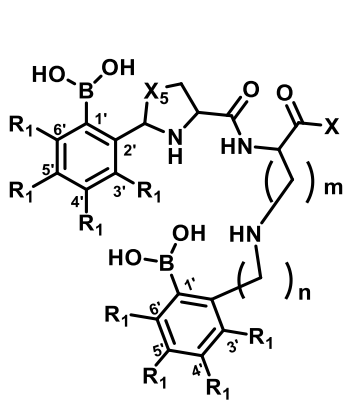
cada R_{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH=O, OH, COOH, y $(CH_2)_nCH_3$,

m es 1, 2, 3, 4, o 5; y n es 1, 2, 3, 4, o 5;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

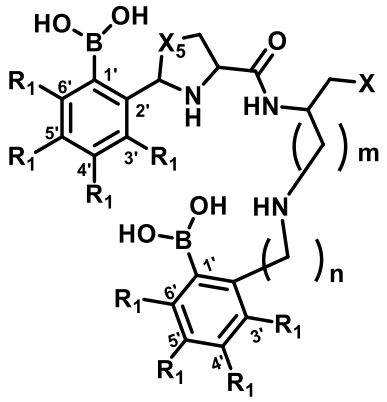
* en las Fórmulas IV-1 a IV-135 representa un punto de unión a las Fórmulas FF161-164 correspondientes;

g) Fórmulas FF165-FF166, en donde las Fórmulas FF165-FF166 son:



(FF165)

y



(FF166)

;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

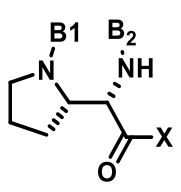
m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

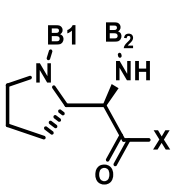
X5 es S, O, o NH; y

cada R_1 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH$ CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

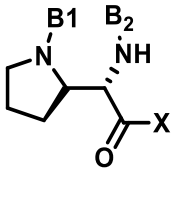
h) Fórmulas FF167-FF192, en donde las Fórmulas FF167-FF192 son:



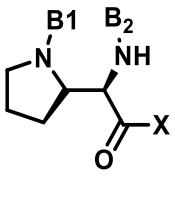
(FF167)



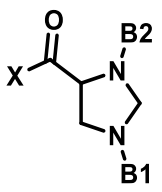
(FF168)



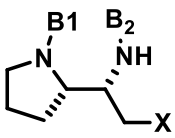
(FF169)

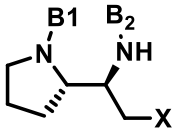


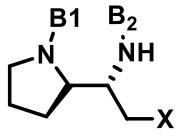
(FF170)

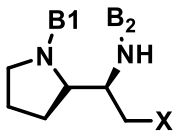


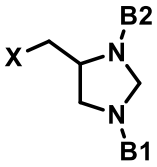
(FF171)

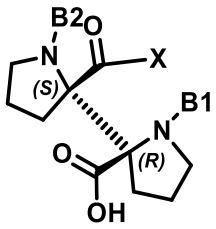

(FF172)

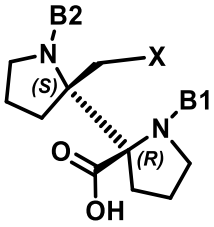

(FF173)

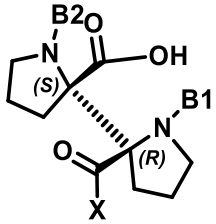

(FF174)

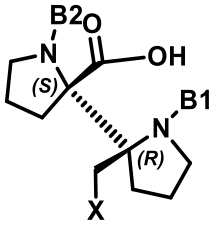

(FF175)

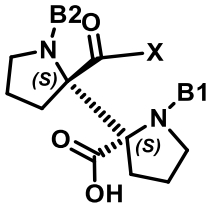

(FF176)

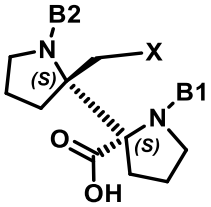

(FF177)

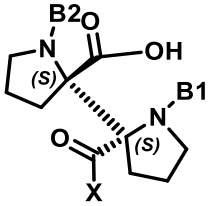

(FF178)

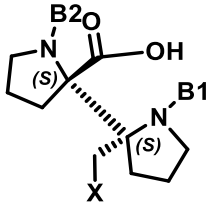

(FF179)

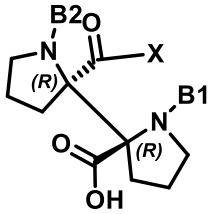

(FF180)

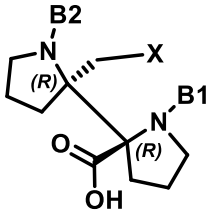

(FF181)

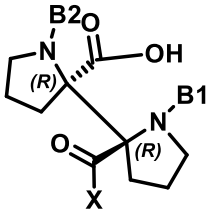

(FF182)

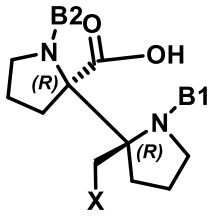

(FF183)

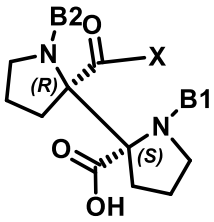

(FF184)

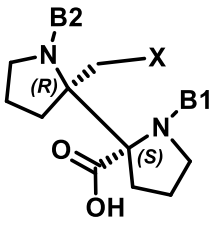

(FF185)

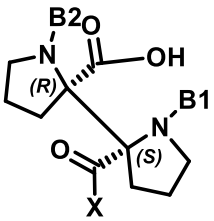

(FF186)

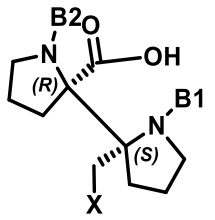

(FF187)


(FF188)


(FF189)


(FF190)


(FF191)

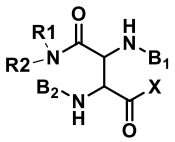

(FF192)

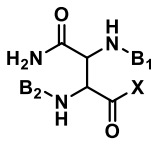
y ;

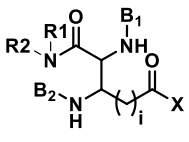
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

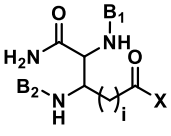
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

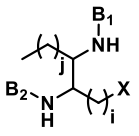
i) Fórmulas FF193-FF209, en donde las Fórmulas FF193-FF209 son:

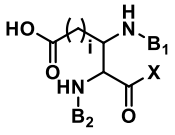

FF193

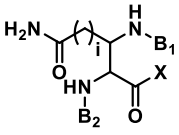

FF194

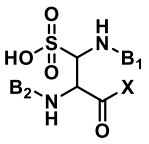

FF195

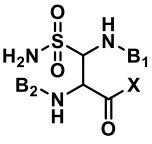

FF196

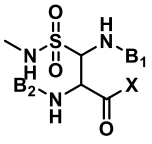

FF197

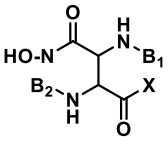

FF198

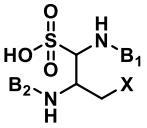

FF199

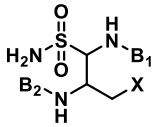

FF200

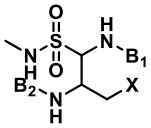

FF201

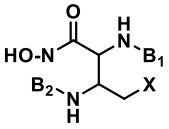

FF202

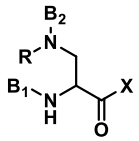

FF203

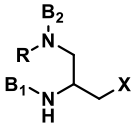

FF204


FF205


FF206


FF207


FF208


FF209

;

en donde R en FF208 y FF209 es un alquilo, arilo o haluro que se conjuga covalentemente a través de al menos un grupo CH_2 con el grupo amino en la cadena lateral de FF208 o FF209,

R1 y R2 se seleccionan independientemente de H, CH_3, alquilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

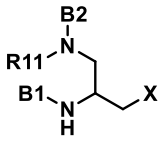
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH; y

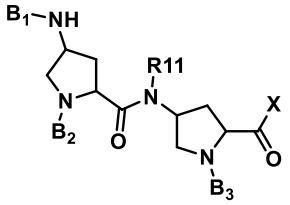
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

j) Fórmulas FF210-FF224, en donde las Fórmulas FF210-FF224 son:

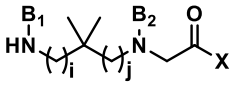
FF210



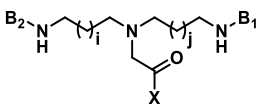
FF211



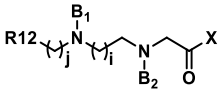
FF212



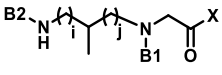
FF213



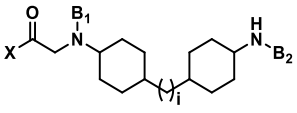
FF214



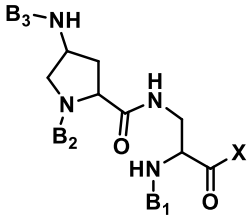
FF215



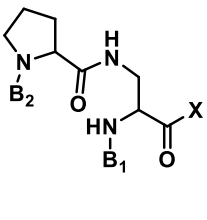
FF216



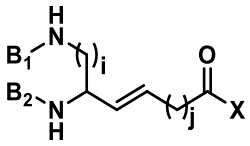
FF217



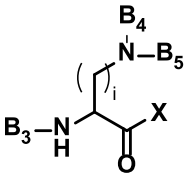
FF218



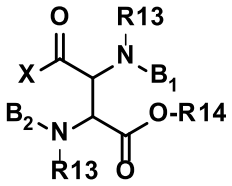
FF219



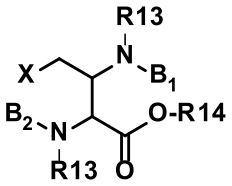
FF220



FF221



FF222



FF223

, y FF224 ;

en donde R11 en FF210 a FF212 se selecciona de las Fórmulas IV-1 a IV-135 y R12 se selecciona de una amina, un hidroxilo, un alquilo, y un grupo haluro;

en donde cada R13 se selecciona independientemente de H, CH_3, alquilo, arilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135; R14 se selecciona de H, CH_3, alquilo, arilo y heteroarilo;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

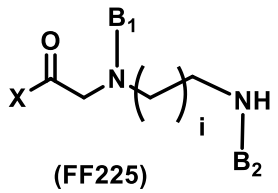
X'' representa un punto de unión covalente a una amina --N en el compuesto, en donde -- representa un enlace covalente único a un grupo CH_2 o CH en el compuesto;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

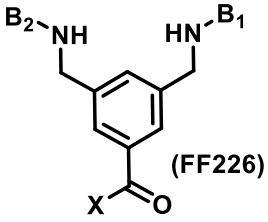
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada uno de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6 representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde en cada estructura FF que contiene grupos B_1, B_2 y B_3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

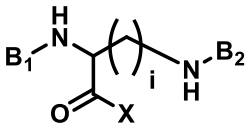
k) Fórmulas FF225-FF231, en donde las Fórmulas FF225-FF231 son:



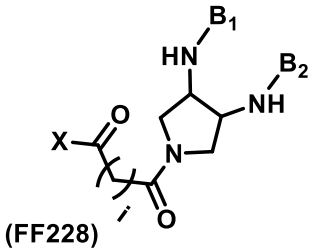
(FF225)



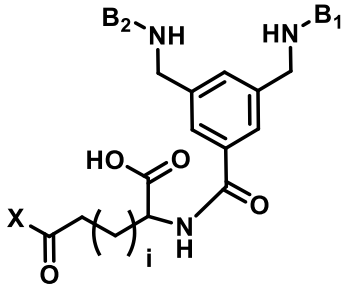
(FF226)



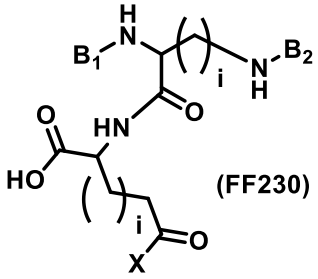
(FF227)



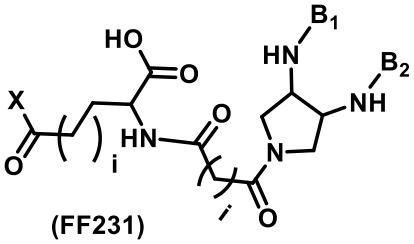
(FF228)



(FF229)



(FF230)



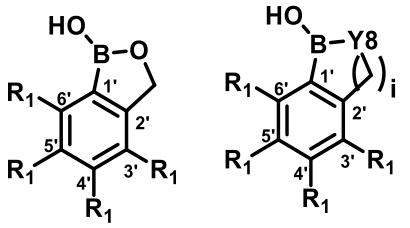
(FF231)

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde B_1 y B_2 en las Fórmulas FF225-FF231 no son un ácido borónico o un grupo aromático que contiene boro F2 o F6,

en donde las Fórmulas F2 y F6 son:



(F2) y (F6) ;

R_1 en la posición 4’ o la posición 5’ representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

cero, uno, o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3, y/o SO_2CF_3, y cada R_1 restante representa H;

Y8 es O; y

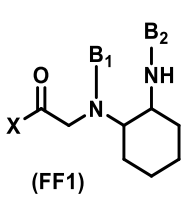
i es 1; y

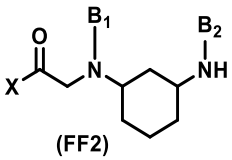
en donde al menos una amina primaria o secundaria en FF1-FF223 y FF225-231 se conjuga covalentemente con B_6.

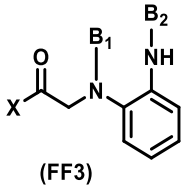
En un decimocuarto aspecto, la presente descripción incluye una composición o una mezcla que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las modalidades del decimoprimer, decimosegundo o decimotercer aspecto, para usar como medicamento para el tratamiento de la diabetes, para controlar los niveles de azúcar en sangre, o para controlar la liberación de un fármaco en función de los niveles fisiológicos de azúcares o pequeñas moléculas que contienen diol. La descripción incluye un método para administrar tal compuesto a un sujeto humano como un agente terapéutico o profiláctico. La descripción incluye un método para elaborar tal compuesto, en donde el método comprende al menos una etapa de alquilación y/o

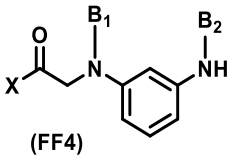
amidación. La descripción incluye un método para tratar a un sujeto mediante la administración de un dispositivo o formulación que comprende tal compuesto. La descripción incluye un método de tratamiento o prevención de diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, hiperglucemia, o síndrome metabólico, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de tal compuesto.

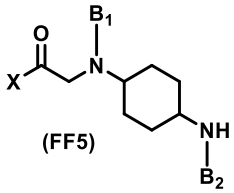
En un decimoquinto aspecto, la presente descripción incluye un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF1-FF231, en donde las Fórmulas FF1-FF48 son:

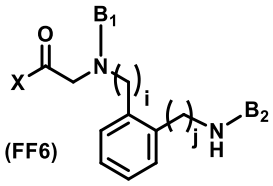

(FF1)

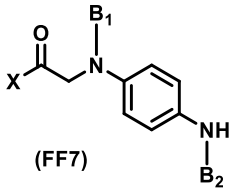

(FF2)

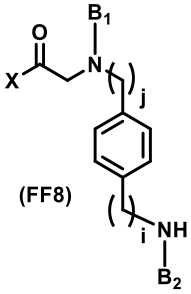

(FF3)

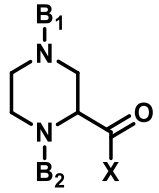

(FF4)

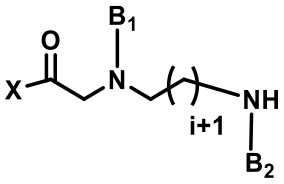

(FF5)

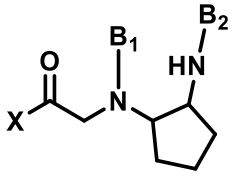

(FF6)

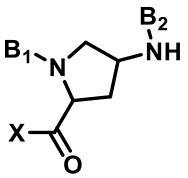

(FF7)

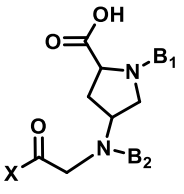

(FF8)


(FF9)

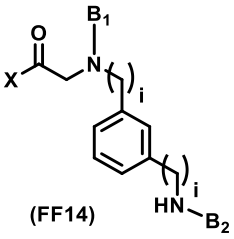

(FF10)


(FF11)

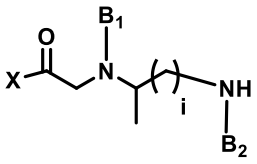

(FF12)



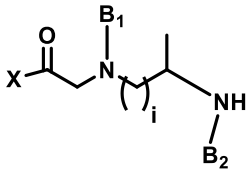
(FF13)



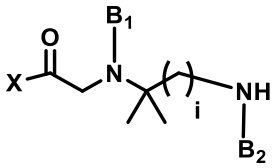
(FF14)



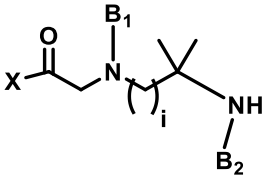
(FF15)



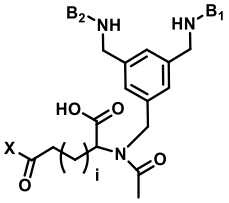
(FF16)



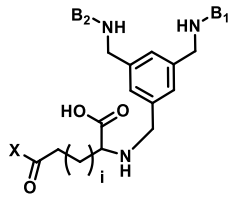
(FF17)



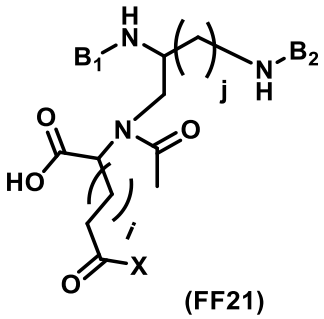
(FF18)



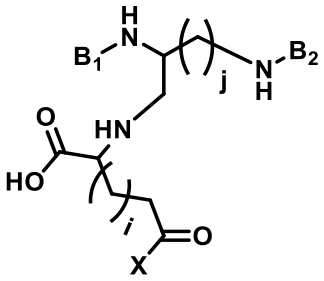
(FF19)



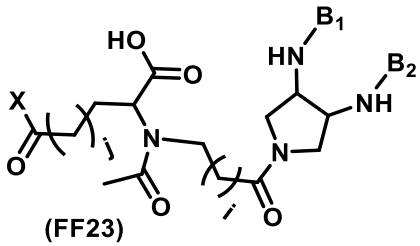
(FF20)



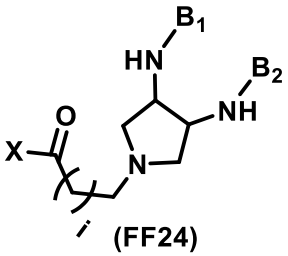
(FF21)



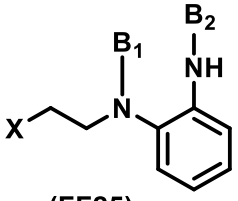
(FF22)



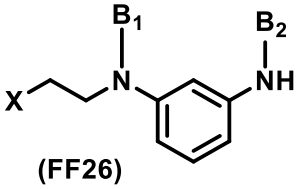
(FF23)



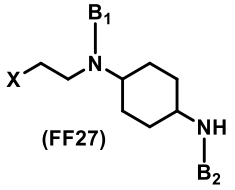
(FF24)



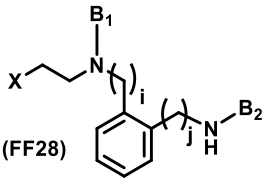
(FF25)



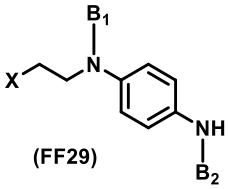
(FF26)



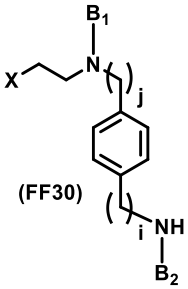
(FF27)



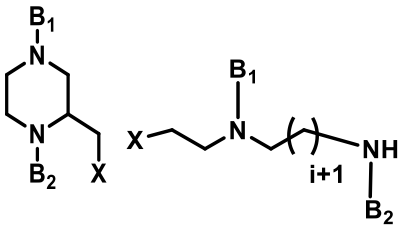
(FF28)



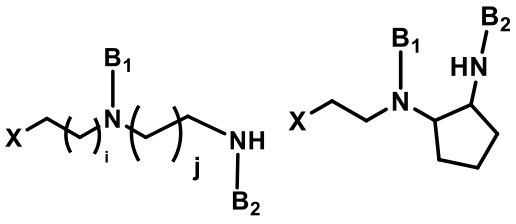
(FF29)



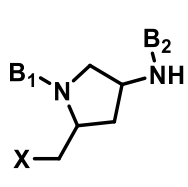
(FF30)



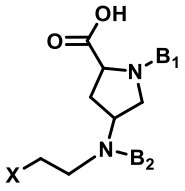
(FF31) (FF32)



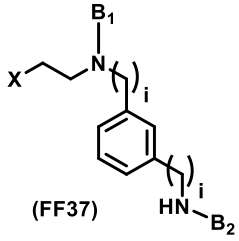
(FF33) (FF34)



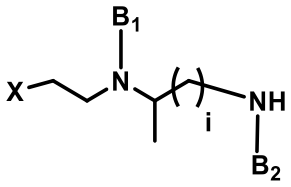
(FF35)



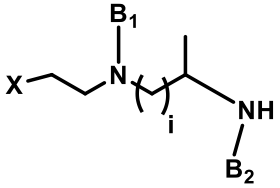
(FF36)



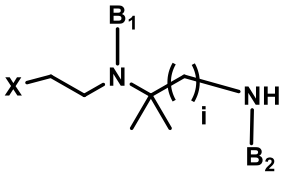
(FF37)



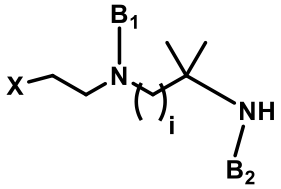
(FF38)



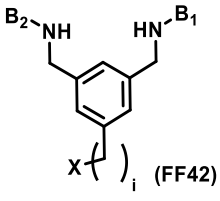
(FF39)



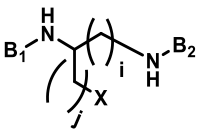
(FF40)



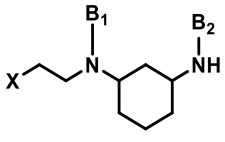
(FF41)



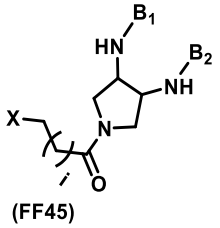
(FF42)



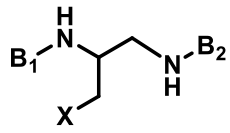
(FF43)



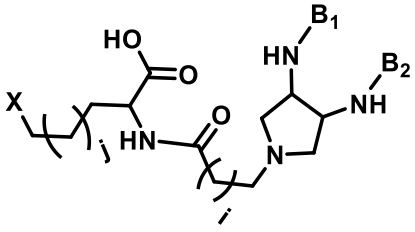
(FF44)



(FF45)

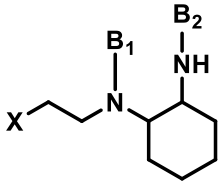


(FF46)



(FF47)

y



(FF48) ;

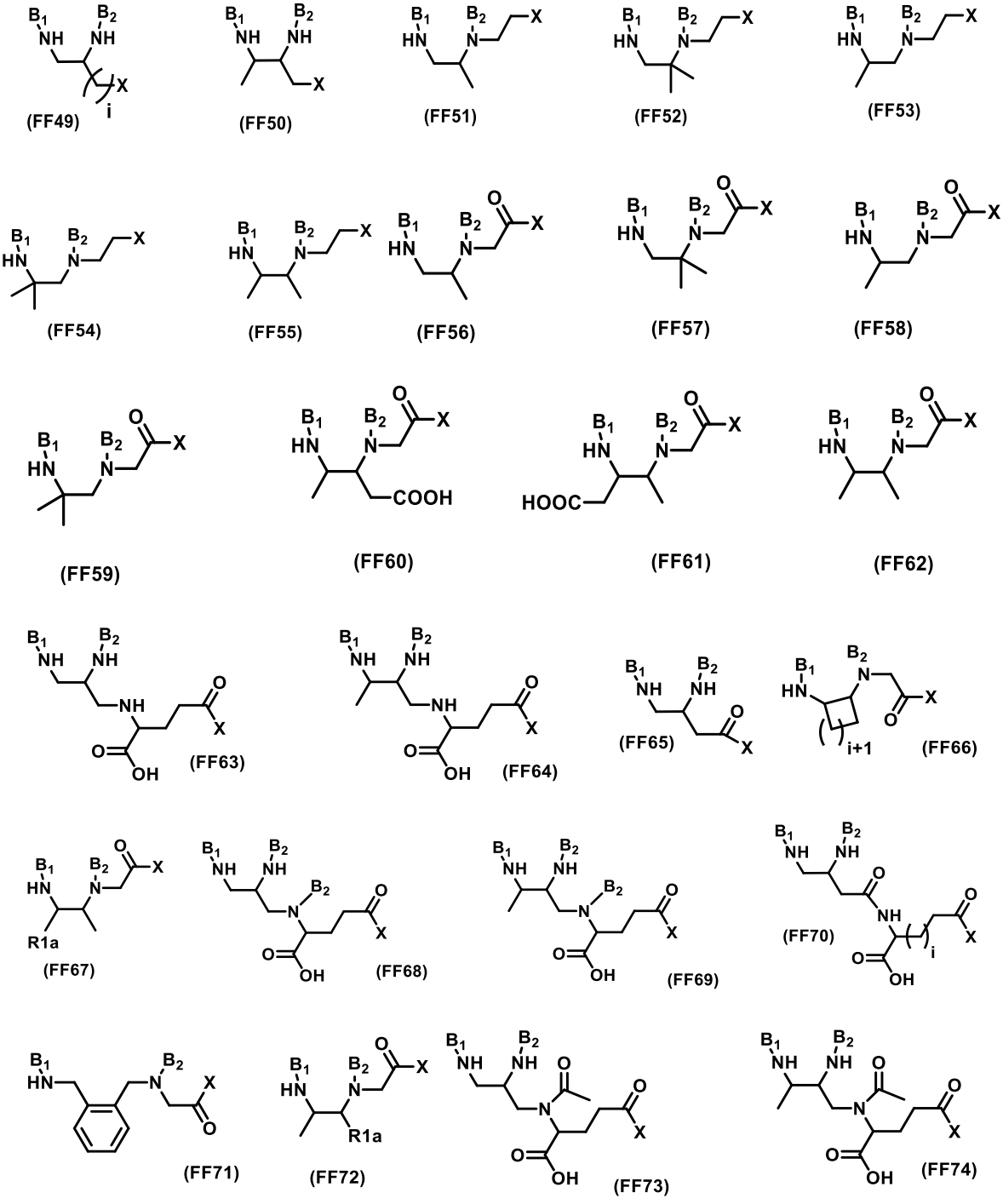
en donde X se selecciona de una maleimida, amina, OH, y halógeno; y

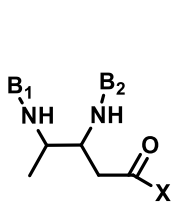
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

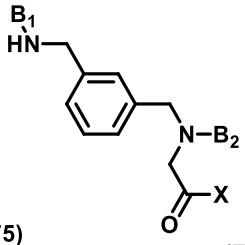
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

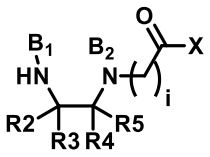
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

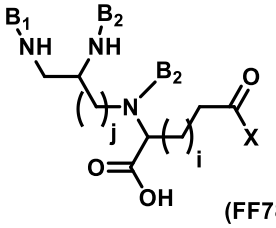
en donde las Fórmulas FF49-FF88 son:

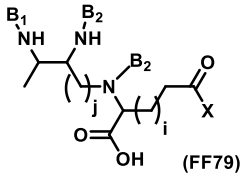


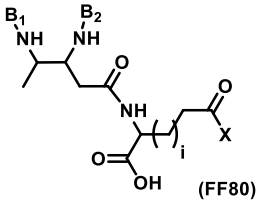

(FF75)

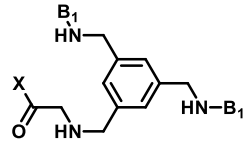

(FF76)

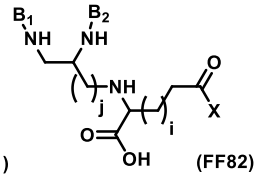

(FF77)

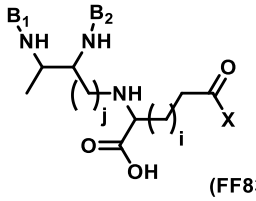

(FF78)

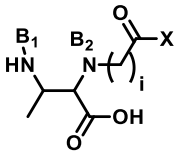

(FF79)

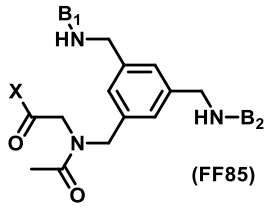

(FF80)

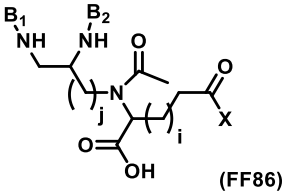

(FF81)

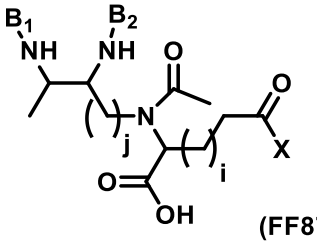

(FF82)

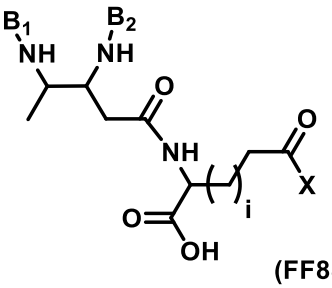

(FF83)


(FF84)


(FF85)


(FF86)


(FF87) y


(FF88);

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

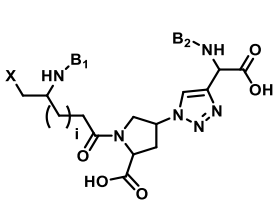
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

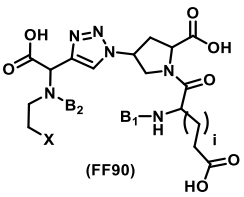
R1a se selecciona de COOH, CH_3, H y OH;

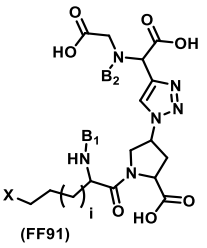
R2, R3, R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de CH_3, H, OH, y COOH, y al menos uno de R2, R3, R4 y R5 es CH_3 u OH; y

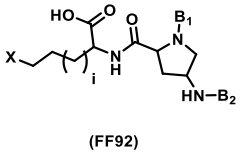
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

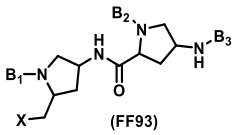
en donde las Fórmulas FF89-FF112 son:

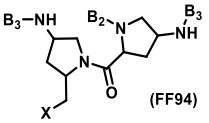

(FF89)

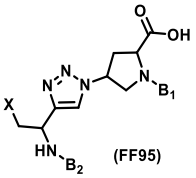

(FF90)

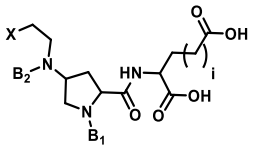

(FF91)

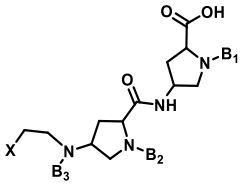

(FF92)

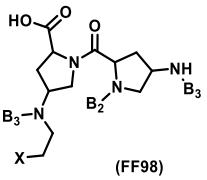

(FF93)

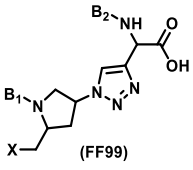

(FF94)

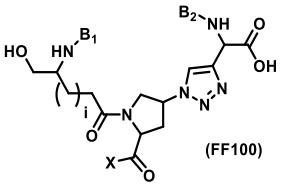

(FF95)

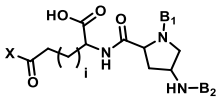

(FF96)

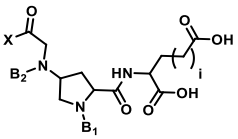

(FF97)

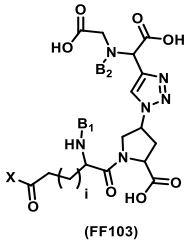

(FF98)

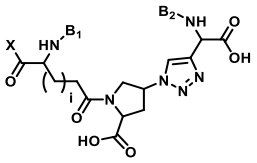

(FF99)

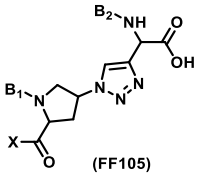

(FF100)

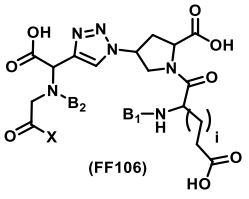

(FF101)

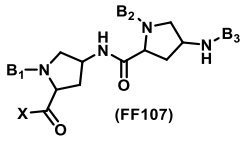

(FF102)

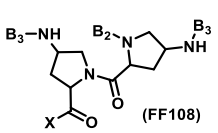

(FF103)

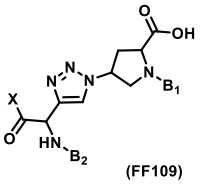

(FF104)

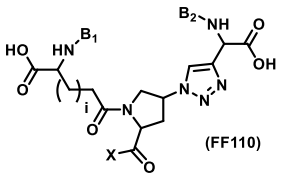

(FF105)

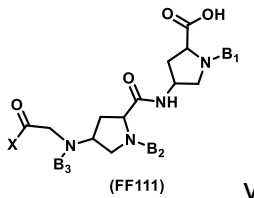

(FF106)


(FF107)

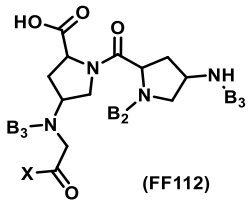

(FF108)


(FF109)


(FF110)


(FF111)

y


(FF112)

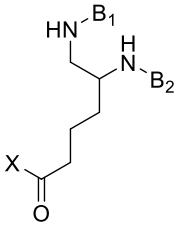
;

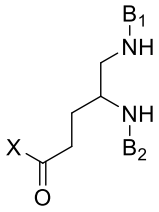
en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

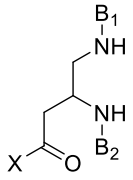
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

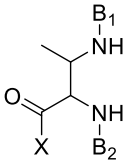
cada uno de B_1, B_2 y B_3, que pueden ser idénticos o diferentes, representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, un derivado de ácido carboxílico, o un H, en donde al menos dos de B1, B2 y B3 en cada estructura FF son independientemente un grupo aromático que contiene boro;

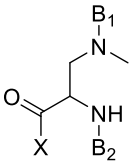
en donde las Fórmulas FF113-FF136 son:

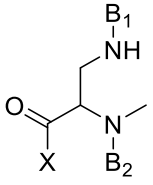

(FF113)

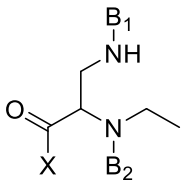

(FF114)

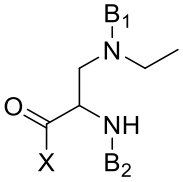

(FF115)

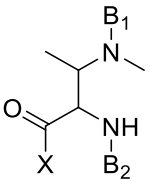

(FF116)

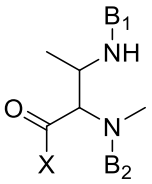

(FF117)

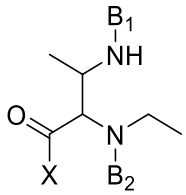

(FF118)


(FF119)

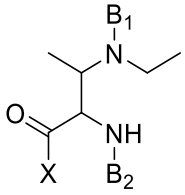

(FF120)


(FF121)

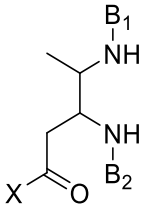

(FF122)



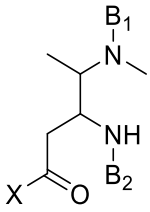
(FF123)



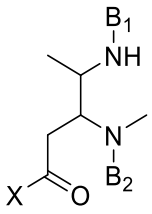
(FF124)



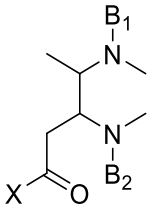
(FF125)



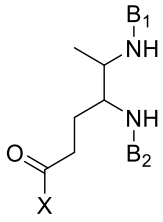
(FF126)



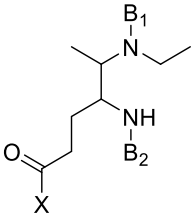
(FF127)



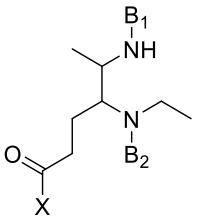
(FF128)



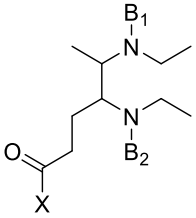
(FF129)



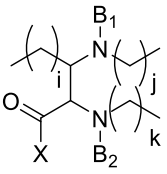
(FF130)



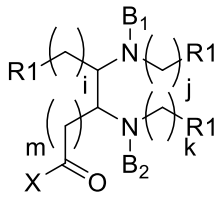
(FF131)



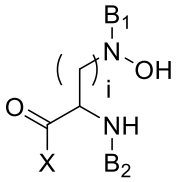
(FF132)



(FF133)

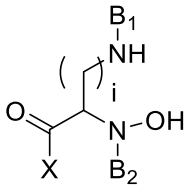


(FF134)



(FF135)

y



(FF136)

;

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

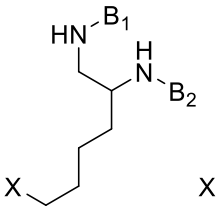
k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

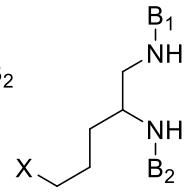
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

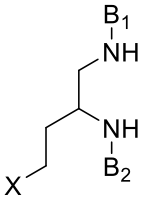
en donde las Fórmulas FF137-FF160 son:



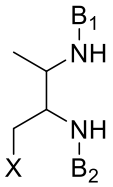
(FF137)



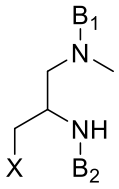
(FF138)



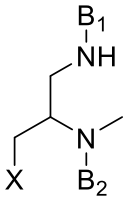
(FF139)



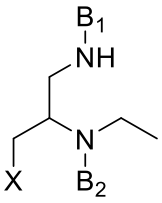
(FF140)



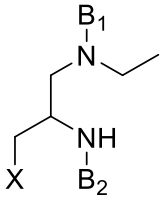
(FF141)



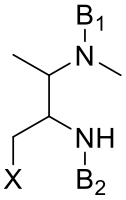
(FF142)



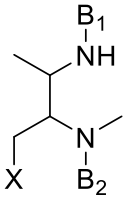
(FF143)



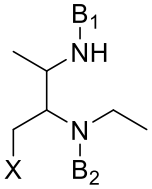
(FF144)



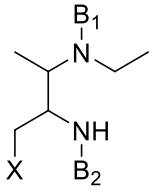
(FF145)



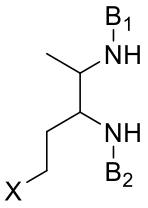
(FF146)



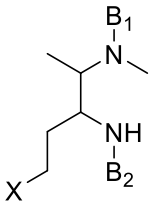
(FF147)



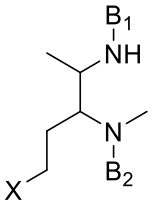
(FF148)



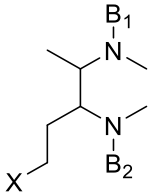
(FF149)



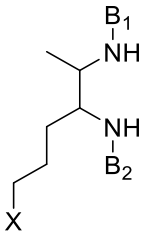
(FF150)



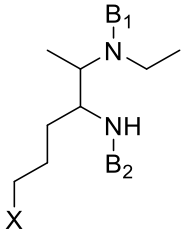
(FF151)



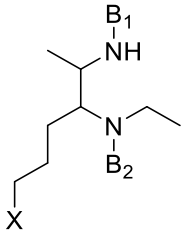
(FF152)



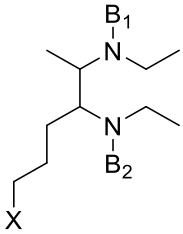
(FF153)



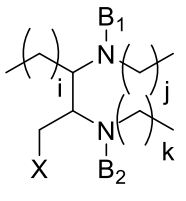
(FF154)



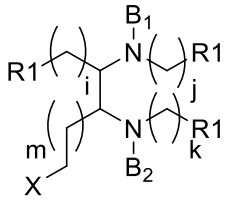
(FF155)



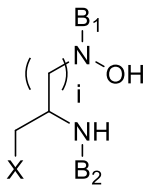
(FF156)



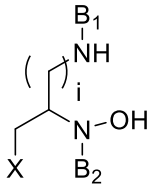
(FF157)



(FF158)



(FF159) y



(FF160) ;

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

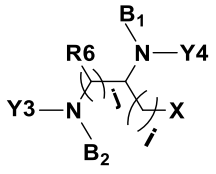
k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

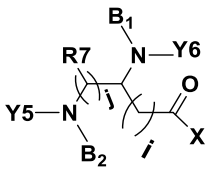
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

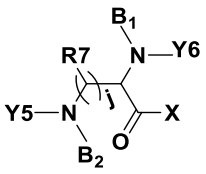
en donde las Fórmulas FF161-FF164 son:



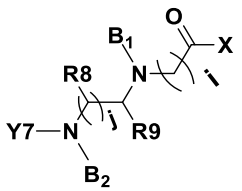
(FF161)



(FF162)



(FF163)



(FF164)

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 1, 2, 3, 4, o 5;

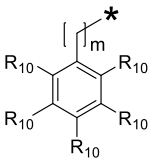
cada R6, R7, R8, y R9 para diferentes valores de j se selecciona independientemente de H, CF_3, CH_3, CHF_2 y $(CH_2)_mCH_3$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5;

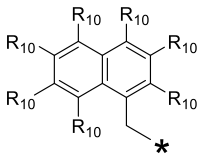
Y3, Y4, Y5, Y6 e Y7 se seleccionan cada uno independientemente de H, CH_2-X4 y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

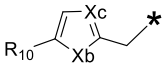
en donde X4 se selecciona de -COOH, $-(CH_2)_mCOOH$, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada uno comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; en donde m es 1, 2, 3, 4, o 5;

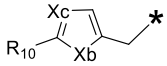
en donde al menos uno de Y5, Y6, e Y7 en las Fórmulas FF162 y FF163 no es H y al menos uno de Y7, R8 y R9 en FF164 no es H; y

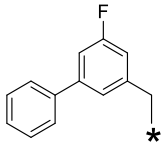
en donde las Fórmulas IV-1 a IV-135 son:

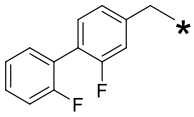

(IV-1)

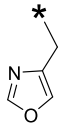

(IV-2)

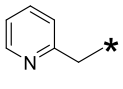

(IV-3)

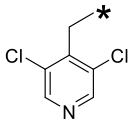

(IV-4)

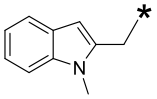

(IV-5)

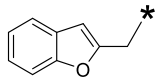

(IV-6)

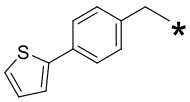

(IV-7)

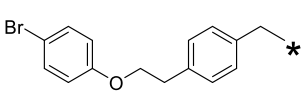

(IV-8)

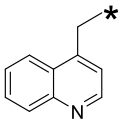

(IV-9)

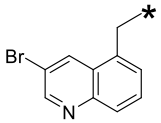

(IV-10)

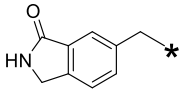

(IV-11)

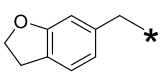

(IV-12)

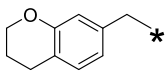

(IV-13)

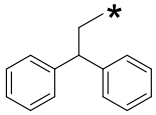

(IV-14)

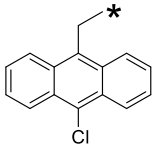

(IV-15)

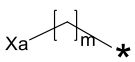

(IV-16)

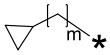

(IV-17)

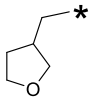

(IV-18)

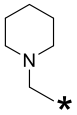

(IV-19)


(IV-20)


(IV-21)

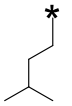

(IV-22)

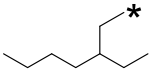

(IV-23)

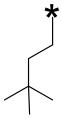

(IV-24)

(IV-25)

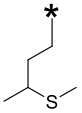
(IV-26)

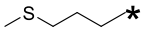

(IV-27)

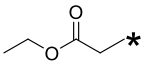

(IV-28)

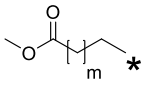

(IV-29)

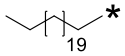
(IV-30)

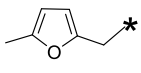

(IV-31)

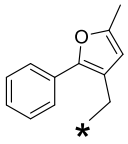

(IV-32)

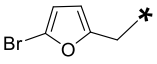

(IV-33)

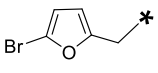

(IV-34)

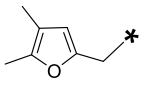

(IV-35)

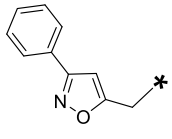

(IV-36)

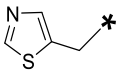

(IV-37)

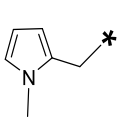

(IV-38)

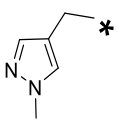

(IV-39)

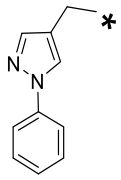

(IV-40)

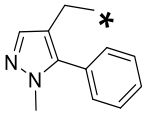

(IV-41)

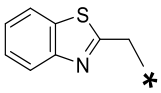

(IV-42)

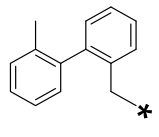

(IV-43)


(IV-44)

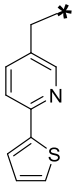

(IV-45)


(IV-46)

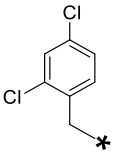

(IV-47)



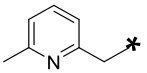
(IV-48)



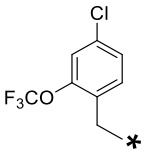
(IV-49)



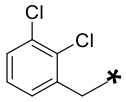
(IV-50)



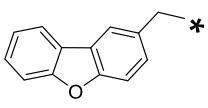
(IV-51)



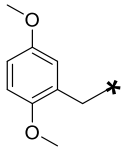
(IV-52)



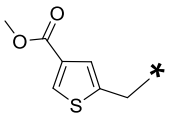
(IV-53)



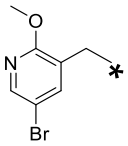
(IV-54)



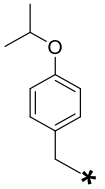
(IV-55)



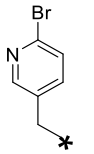
(IV-56)



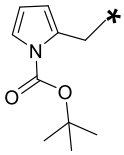
(IV-57)



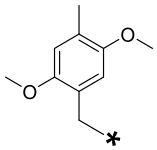
(IV-58)



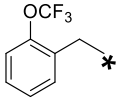
(IV-59)



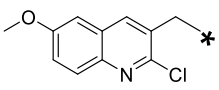
(IV-60)



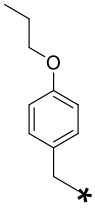
(IV-61)



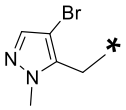
(IV-62)



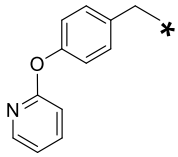
(IV-63)



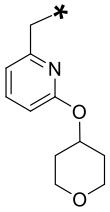
(IV-64)



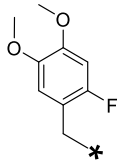
(IV-65)



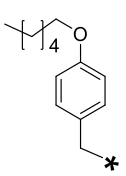
(IV-66)



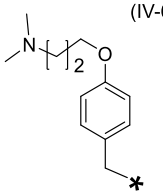
(IV-67)



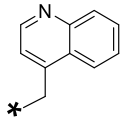
(IV-68)



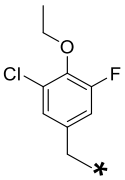
(IV-69)



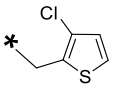
(IV-70)



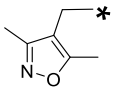
(IV-71)



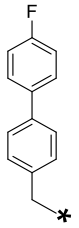
(IV-72)



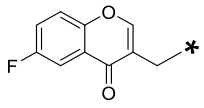
(IV-73)



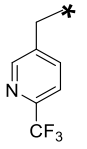
(IV-74)



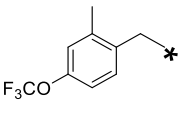
(IV-75)



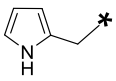
(IV-76)



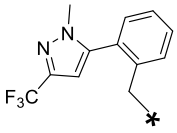
(IV-77)



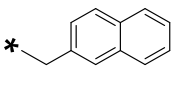
(IV-78)



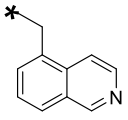
(IV-79)



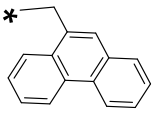
(IV-80)



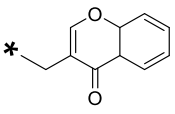
(IV-81)



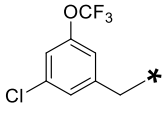
(IV-82)



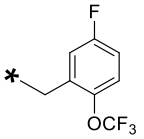
(IV-83)



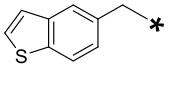
(IV-84)



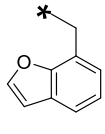
(IV-85)



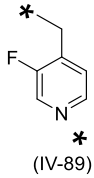
(IV-86)



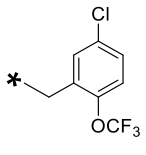
(IV-87)



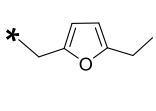
(IV-88)

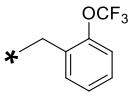


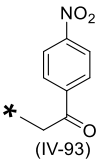
(IV-89)

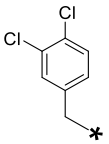


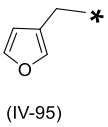
(IV-90)

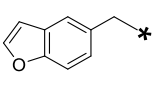

(IV-91)

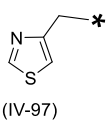

(IV-92)

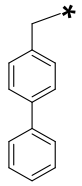

(IV-93)

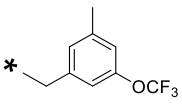

(IV-94)

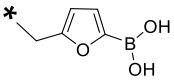

(IV-95)

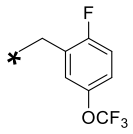

(IV-96)

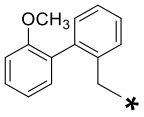

(IV-97)

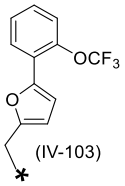

(IV-98)

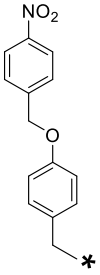

(IV-99)

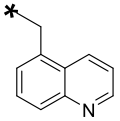

(IV-100)

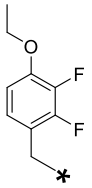

(IV-101)

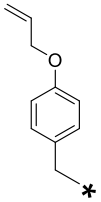

(IV-102)

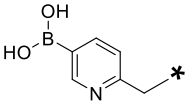

(IV-103)

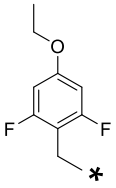

(IV-104)

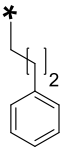

(IV-105)

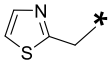

(IV-106)

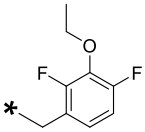

(IV-107)

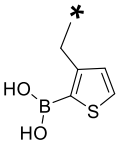

(IV-108)

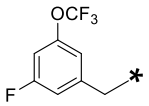

(IV-109)

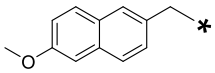

(IV-110)

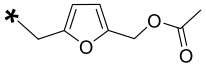

(IV-111)

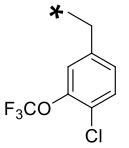

(IV-112)

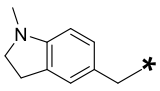

(IV-113)

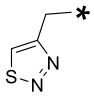

(IV-114)

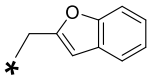

(IV-115)

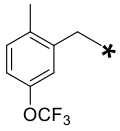

(IV-116)

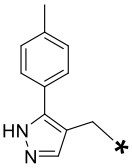

(IV-117)

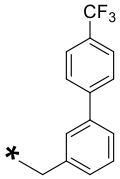

(IV-118)

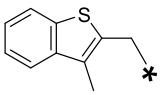

(IV-119)

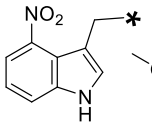

(IV-120)

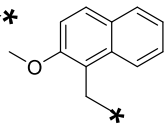

(IV-121)

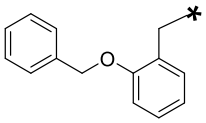

(IV-122)

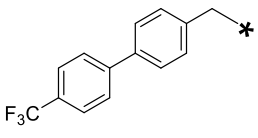

(IV-123)

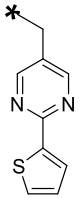

(IV-124)

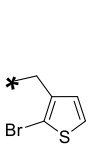

(IV-125)


(IV-126)

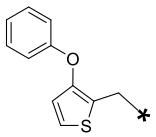

(IV-127)


(IV-128)

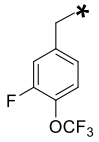

(IV-129)



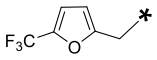
(IV-130)



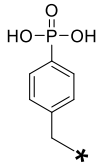
(IV-131)



(IV-132)

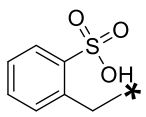


(IV-133)



(IV-134)

y



(IV-135) ;

en donde:

Xa representa CH=O, CHF_2, CF_3, CH_2SH, COOH, CH_2OH, CH_2NO_2, CH_2NH_2, CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH((CH_2)_3\ CH_3)_2$, o $CH(CH_2\ CH_3)_2$;

Xb representa O, NH, CH_2, o S;

Xc representa CH o N;

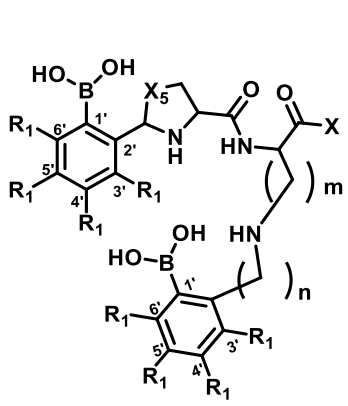
cada R_{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH=O, OH, COOH, y $(CH_2)_nCH_3$,

m es 1, 2, 3, 4, o 5; y n es 1, 2, 3, 4, o 5;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

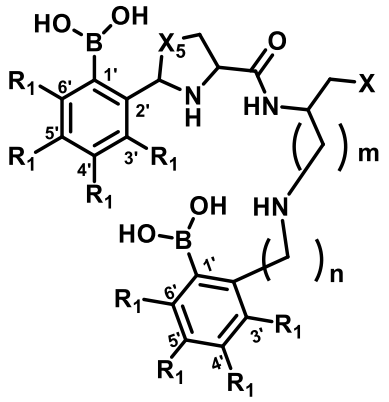
* en las Fórmulas IV-1 a IV-135 representa el punto de unión a las Fórmulas FF161-164 correspondientes;

en donde las Fórmulas FF165-FF166 son:



(FF165)

y



(FF166)

;

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

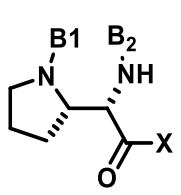
m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

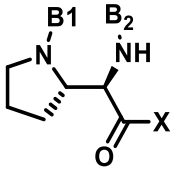
X5 es S, O, o NH; y

cada R_1 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH$ CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

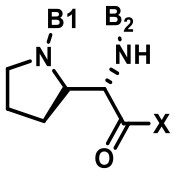
en donde las Fórmulas FF167-FF192 son:



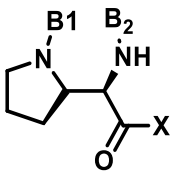
(FF167)



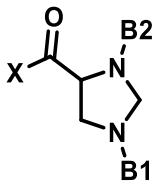
(FF168)



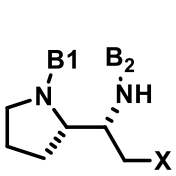
(FF169)

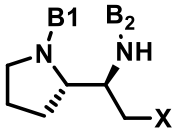


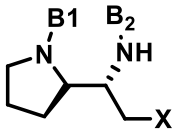
(FF170)

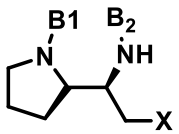


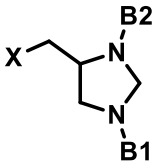
(FF171)

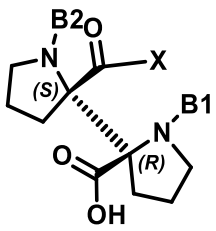

(FF172)

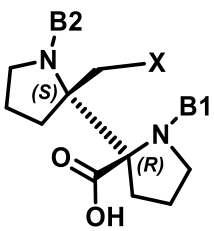

(FF173)

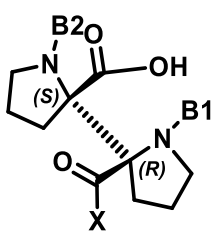

(FF174)

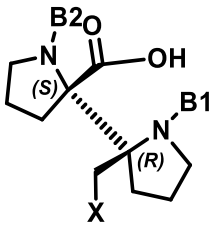

(FF175)

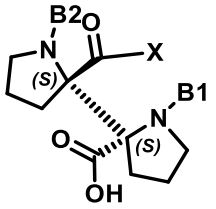

(FF176)

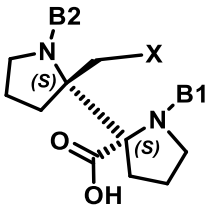

(FF177)

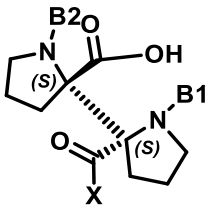

(FF178)

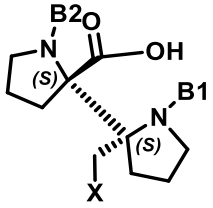

(FF179)

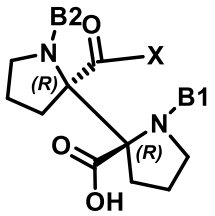

(FF180)

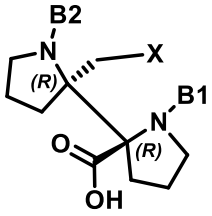

(FF181)

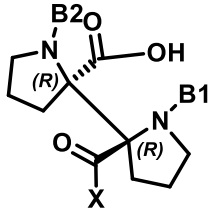

(FF182)

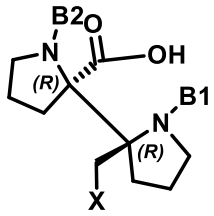

(FF183)

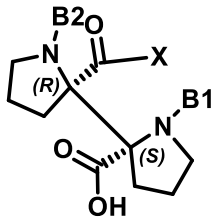

(FF184)

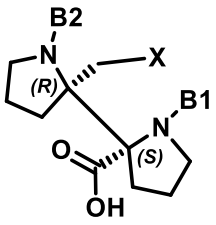

(FF185)

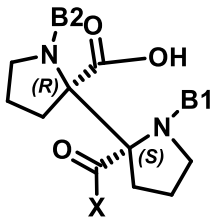

(FF186)


(FF187)

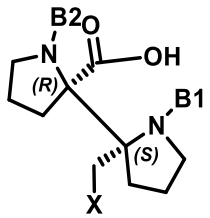

(FF188)


(FF189)


(FF190)


(FF191)

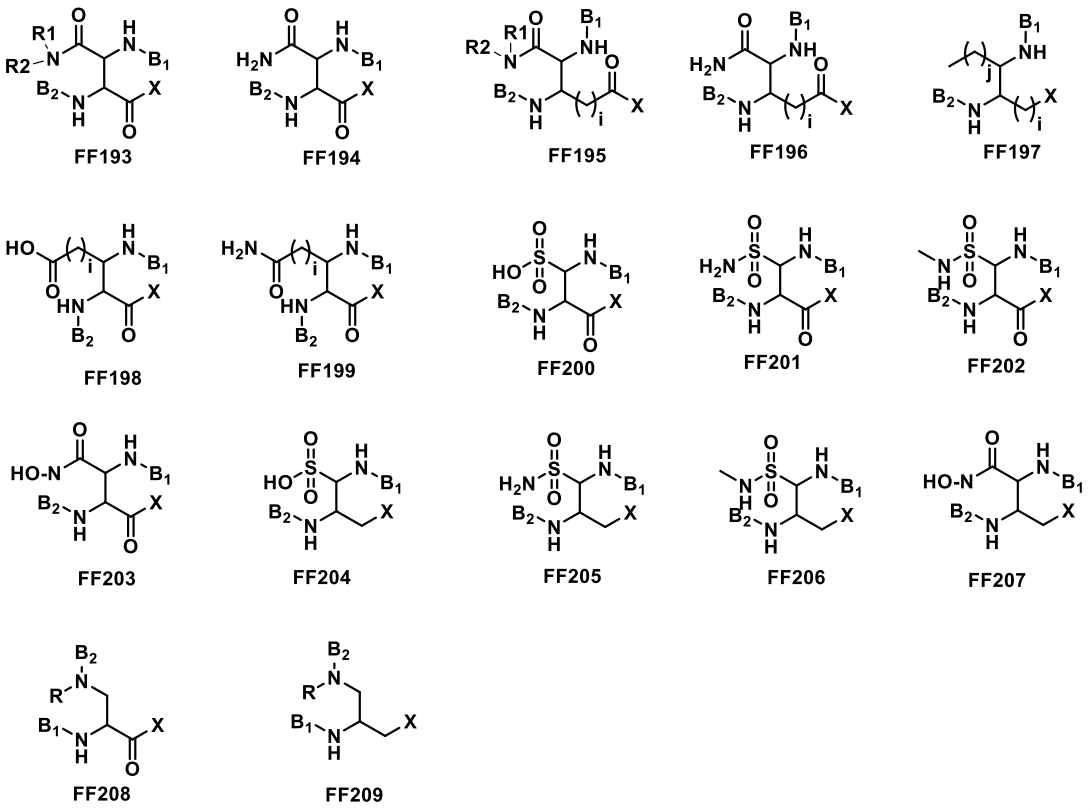
y


(FF192) ;

en donde X se selecciona de una maleimida, amina, OH, y halógeno;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro,

en donde las Fórmulas FF193-FF209 son:



;

en donde R en FF208 y FF209 es un alquilo, arilo o haluro que se conjuga covalentemente a través de al menos un grupo CH_2 con el grupo amino en la cadena lateral de FF208 o FF209;

R1 y R2 se seleccionan independientemente de H, CH_3, alquilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

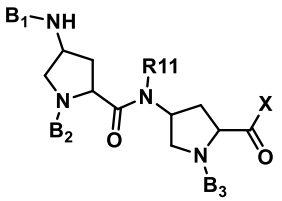
en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno; y

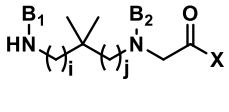
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

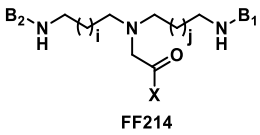
en donde las Fórmulas FF210-FF224 son:

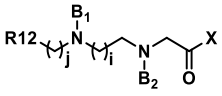
FF210

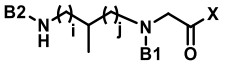
FF211

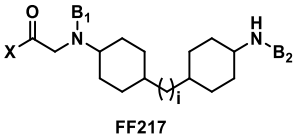

FF212

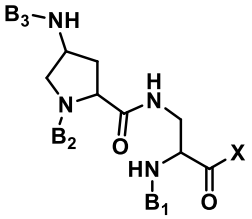

FF213

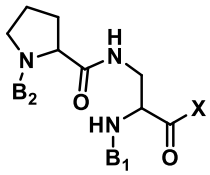

FF214

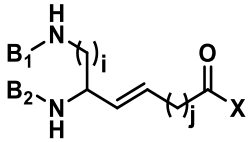

FF215

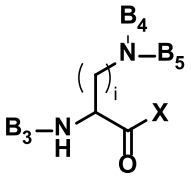

FF216

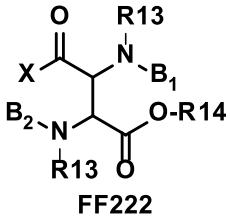

FF217

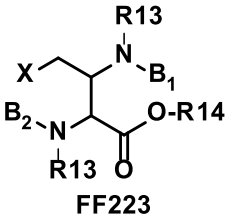

FF218


FF219


FF220


FF221


FF222


FF223

, y
FF224 ;

en donde R11 en FF210 a FF212 se selecciona independientemente de las Fórmulas IV-1 a IV-135 y R12 se selecciona de una amina, un hidroxilo, un alquilo, y un grupo haluro;

en donde cada R13 se seleccionan independientemente de H, CH_3, alquilo, arilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135; R14 se selecciona de H, CH_3, alquilo, arilo, o heteroarilo;

en donde X se selecciona independientemente de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

X" es una amina;

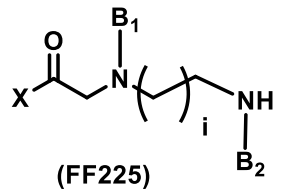
i es 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 1, 2, 3, 4, o 5;

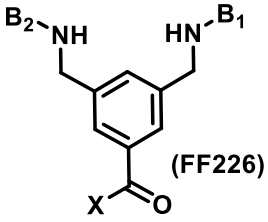
y

B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6 representa cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde, en cada estructura FF que contiene grupos B1, B2 y B3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

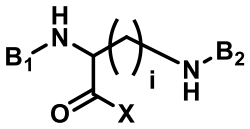
en donde las Fórmulas FF225-FF231 son:



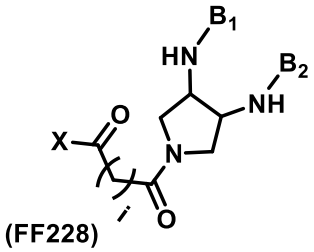
(FF225)



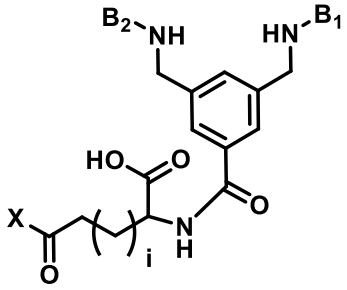
(FF226)



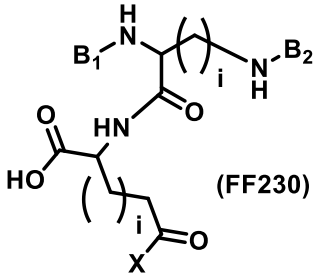
(FF227)



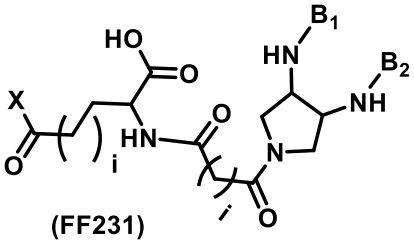
(FF228)



(FF229)



(FF230)



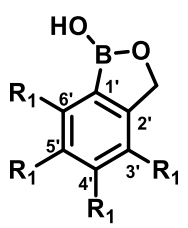
(FF231)

en donde X se selecciona de una maleimida, amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde B_1 y B_2 en las Fórmulas FF225-FF231 no son un ácido borónico o un grupo aromático que contiene boro F2 o F6,

en donde las Fórmulas F2 y F6 son:



(F2) y (F6) ;

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de FF225-FF231;

cero, uno, o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3, y/o SO_2CF_3, y cada R_1 restante representa H;

Y8 es O; y

i es 1; y

cada R_1 restante es H;

Y8 es O; y

i es 1; y

en donde al menos una amina primaria o secundaria en FF1-FF223 y FF225-FF231 se conjuga covalentemente con B_6; y

cuando X es una amina en una cualquiera de las Fórmulas FF1 a FF223 y FF225-FF231, X está opcionalmente acetilado o alquilado.

En un decimosexto aspecto, la presente descripción incluye un análogo de insulina humano, que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la secuencia de la cadena A comprende:

$X_{aa'}X_{bb'}X_{cc'}X_{dd'}X_{ee'}X_{ff'}X_{gg'}$VEQCC$X_{hh'}X_{ii'}$ICSLYQLENYCN$X_{jj'}X_{kk'}X_{ll'}X_{mm'}X_{nn'}X_{oo'}X_{pp'}$ (sec. con núm. de ident.:24015); y en donde la secuencia de la cadena B comprende:

(i)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24016),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$, $X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, Xtt, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y y W,

(ii)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KPX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}X_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24017),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$, $X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, Xtt, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y y W, y en donde X_{ee} se selecciona de los residuos de aminoácidos A, E, F, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y y W,

(iii)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24018),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$, $X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, X_{tt}, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y, W y al menos

uno de X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj} está presente y al menos uno de X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj} es G,

(iv)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24019),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$, $X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, X_{tt}, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y, W y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} está presente y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} es S, o

(v)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24020),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$, $X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, Xtt, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y, W y al menos dos de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} están presentes y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} es S y otro es G.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Si bien los compuestos aromáticos que contienen boro (*p. ej.*, grupos) pueden unirse a moléculas que contienen diol, lograr la selectividad usando compuestos aromáticos que contienen boro (que pueden actuar como sensores moleculares) es un desafío debido a su capacidad para unir varios dioles, que incluye los cis dioles, en diversos grados. La afinidad de unión mejorada de compuestos aromáticos que contienen boro (que pueden actuar como sensores) hacia un diol vecinal específico de interés puede causar una pérdida de selectividad.

Los supercóntigos que colocan la funcionalidad del boro (*p. ej.*, sensores) de los compuestos aromáticos que contienen boro en un conjunto específico o particular de geometrías pueden aumentar la selectividad hacia un diol vecinal específico mientras simultáneamente mantienen la afinidad por el diol de interés. De acuerdo con algunas modalidades, los compuestos aromáticos que contienen boro descritos en la presente tienen diferentes grupos colgantes en los soportes a base de boro aromático, junto con geometrías de soporte específicas que impactan en la unión a moléculas que contienen hidroxilo.

De acuerdo con algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción comprenden compuestos aromáticos que contienen boro que orientan las funcionalidades del boro en un espacio tridimensional, de manera que los compuestos que contienen boro estén orientados espacialmente para acoplarse a hexosas que contienen dioles vecinales, de tal manera que los grupos boro puedan acoplar apropiadamente los hidroxilos en la molécula de diol vecinal y proporcionar un aumento de selectividad. En algunas modalidades, los compuestos aromáticos que contienen

boro se modifican con grupos funcionales específicos en el anillo aromático que, junto con un supercóntigo apropiado o adecuado, pueden proporcionar una mayor selectividad y/o afinidad para unirse hacia un diol vecinal de interés y alejarse de otros dioles en el cuerpo.

En algunas modalidades, los compuestos aromáticos que contienen boro se conjugan con una sustancia farmacológica (*p. ej.*, molécula pequeña, polipéptido) en donde los compuestos aromáticos que contienen boro proporcionan interacciones intramoleculares e/o intermoleculares con la sustancia farmacológica y/o con proteínas en el cuerpo, tales como proteínas circulantes en la sangre y/o plasma, que incluye la albúmina y/o las globulinas. En algunas modalidades, los compuestos aromáticos que contienen boro exhiben una unión reversible a proteínas glicosiladas en el cuerpo, tales como albúmina glicosilada, y esta unión está influenciada de manera reversible por los niveles de azúcar en la sangre o moléculas de azúcar en plasma. En algunas modalidades, la unión selectiva de los sensores a dioles vecinales específicos cambia la extensión de las uniones intramoleculares e/o intermoleculares y, por lo tanto, modula la farmacocinética y la actividad general de la sustancia farmacológica en el cuerpo; este efecto puede controlarse mediante el nivel de dioles vecinales presentes.

En algunas modalidades, la sustancia farmacológica es una hormona peptídica. En algunas modalidades, la hormona peptídica es una hormona peptídica humana tal como insulina o un análogo de insulina, glucagón u otra hormona incretina. En algunas modalidades, los sensores son selectivos hacia los dioles vecinales en la glucosa, y esta selectividad se mejora mientras se mantiene la afinidad a la glucosa y simultáneamente se reduce la afinidad a otros azúcares en la sangre. En algunas

modalidades, los supercóntigos, así como (*p. ej.,* en combinación con) los grupos colgantes en el núcleo aromático de los compuestos que contienen boro permiten controlar la actividad general y/o la farmacocinética de las sustancias farmacológicas conjugadas en función de los niveles de glucosa y/u otros dioles vecinales en la sangre.

En algunas modalidades, los compuestos aromáticos que contienen boro comprenden moléculas de supercóntigo específicas (*p. ej.,* estructuras FF, FFL-1 a FFL-68, DSL-1 a DSL-172) con funcionalidades de boro conjugadas (*p. ej.,* F1-F11), en donde los supercóntigos se han usado para orientar las funcionalidades de boro en geometrías tridimensionales de manera que las funcionalidades de boro estén orientadas una cerca de otra y dentro de una distancia que ayuda a acoplar orientaciones específicas de hidroxilo de hexosas seleccionadas tales como la glucosa. En algunas modalidades, las funcionalidades de boro se seleccionan de F1-F11. En algunas modalidades, las funcionalidades de boro se seleccionan de F2, F6, y F7. En algunas modalidades, las funcionalidades de boro se seleccionan de F2 y F7. En algunas modalidades, el grupo/funcionalidad de boro es F2. En algunas modalidades, el grupo/funcionalidad de boro es F7.

Sin desear limitarse a la teoría, se cree que los compuestos aromáticos que contienen boro (*p. ej.*, moléculas) descritas en la presente mejoran la selectividad a través de al menos uno o más de los siguientes tres mecanismos: (1) el supercóntigo FF facilita hacer coincidir la orientación de los grupos hidroxilo y/o alcoxi en los grupos boro en los compuestos aromáticos que contienen boro y los hidroxilos en la molécula de diol vecinal, lo que mejora la selectividad; (2) se obtiene una mayor ganancia de selectividad identificando grupos funcionales específicos unidos a, o cerca de, por

ejemplo, el núcleo aromático del compuesto que contiene boro que impactan la estructura electrónica del compuesto aromático que contiene boro y, por lo tanto, favorecen la unión reversible a los dioles vecinales en pH fisiológico; y (3) grupos funcionales unidos al compuesto aromático que contiene boro (*p. ej.*, el supercóntigo sensor) ayuda a proporcionar impedimento estérico para reducir la unión a hexosas no deseadas mientras se mantiene la unión al azúcar de interés, tal como glucosa. En algunas modalidades, los soportes FF proporcionan unión a glucosa. En algunas modalidades, la combinación del supercóntigo FF y el enlazador indirecto y/o enlazador directo proporciona afinidad a las proteínas plasmáticas, tales como, pero no se limitan a, proteínas glicosiladas, y la combinación del supercóntigo FF y el enlazador indirecto y/o enlazador directo (*p. ej.,* Z1b) proporciona una interacción reversible con las proteínas plasmáticas que está controlada a través de la unión de moléculas de azúcar a los supercóntigos FF en condiciones fisiológicas. Estos efectos tal como se combinan en la presente (*p. ej.,* compuestos de las Fórmulas I, III), proporcionan la selectividad de unión deseada o adecuada hacia una molécula de interés que contiene diol vecinal y lejos de otros dioles en el cuerpo.

En algunas modalidades, los compuestos aromáticos que contienen boro se conjugan con un fármaco en donde los compuestos aromáticos que contienen boro proporcionan interacciones intramoleculares y/o intermoleculares con proteínas del cuerpo. Tales proteínas pueden incluir proteínas circulantes en la sangre y/o plasma humano tales como albúmina, proteínas glicosiladas y/o inmunoglobulinas, proteínas glicadas que incluyen proteínas plasmáticas glicadas tales como albúmina glicada. En algunas modalidades, la unión selectiva de los sensores a dioles vecinales específicos

en una molécula de interés cambia la extensión de las uniones intramoleculares e intermoleculares y, por lo tanto, modula la farmacocinética y la actividad general del fármaco en el cuerpo. En algunas modalidades, el fármaco es una hormona peptídica y en ciertas modalidades de esta, la hormona peptídica es una hormona incretina tal como insulina y la molécula que contiene diol vecinal es glucosa, pero la presente descripción no se limita a estas.

Definiciones

A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos (que incluye los técnicos y científicos) usados en la presente tienen el mismo significado que entiende habitualmente una persona experta en la técnica a la que pertenece la presente descripción. Se entenderá además que los términos, tales como aquellos definidos en los diccionarios de uso común, deben interpretarse como si tuvieran un significado que sea consistente con su significado en el contexto del arte relevante y/o la presente especificación, y no deben interpretarse en un sentido idealizado o excesivamente formal, a menos que se defina expresamente así en la presente.

A menos que se describa específicamente en la presente, se entiende que los grupos funcionales, las porciones funcionales y las reacciones a las que se hace referencia en la presente tienen significados consistentes con las descripciones estándar y/o principios generales de química orgánica, por ejemplo, como se describe en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge

University Press, Cambridge, 1987; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001. Los grupos funcionales genéricos (tales como alquilo, arilo, acetilo, etc.) abarcan ejemplos específicos o especies que caen dentro de esas categorías de grupos funcionales como se definen generalmente en el campo de la química orgánica, y las personas del oficio de nivel medio son capaces de identificar modalidades de ejemplo específicas de grupos funcionales.

A menos que se describa específicamente en la presente, los términos químicos, grupos funcionales y términos generales que se usan en toda la especificación se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª edición, portada interior. En ciertas modalidades, los términos "un", "una" y "el/la" y referencias similares usadas en la presente deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que su uso en el contexto lo indique de cualquier otra manera. El término "CAS núm." como se usa en la presente, que también se denomina CASRN o número CAS, es un identificador numérico único asignado por Chemical Abstracts Service (CAS) a cada sustancia química descrita en la literatura científica publicada.

Como se usa en la presente, la nomenclatura para compuestos que incluyen compuestos orgánicos se puede dar mediante nombres comunes, recomendaciones de nomenclatura IUPAC, IUBMB o CAS. Una persona del oficio de nivel medio puede determinar fácilmente la estructura de un compuesto si se le da un nombre, ya sea mediante la reducción sistémica de la estructura del compuesto mediante el uso de

convenciones de denominación, o mediante un software disponible en el comercio, como CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, EE. UU.).

La terminología utilizada en la presente tiene el propósito de describir modalidades y no pretende ser una limitación de la presente divulgación. Se entenderá además que cuando se usan en esta especificación los términos ‘‘comprende’’, ‘‘que comprende’’, ‘‘incluye’’ y ‘‘que incluye’’ especifican la presencia de las características, números enteros, actos, operaciones, elementos, y/o componentes declarados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, actos, operaciones, elementos, componentes, y/o grupos de estos. Como se usa en la presente, el término ‘‘y/o’’ incluye todas y cada una de las combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados. Expresiones como ‘‘al menos uno/a de’’ cuando preceden a una lista de elementos modifican la lista completa de elementos y no modifican los elementos individuales de la lista.

Como se usa en la presente, los términos ‘‘sustancialmente’’, ‘‘aproximadamente’’ y términos similares se usan como términos de aproximación y no como términos de grado, y se pretende que tengan en cuenta las desviaciones inherentes en los valores medidos o calculados que serían reconocidos por aquellas personas expertas en la técnica. El término ‘‘aproximadamente’’ usado en la presente se usa para describir y dar cuenta de pequeñas variaciones. Por ejemplo, ‘‘aproximadamente’’ puede significar que el valor numérico se puede modificar en ±5 %, ±4 %, ±3 %, ±2 %, ±1 %, ±0,5 %, ±0,4 %, ±0,3 %, ±0,2 %, ±0,1 % o ±0,05 %. Los valores numéricos modificados por el término ‘‘aproximadamente’’ incluyen el valor identificado específico. Por ejemplo, ‘‘aproximadamente 5,0’’ incluye 5,0.

Además, el uso de ‘‘puede’’, cuando se describen modalidades de la presente descripción se refiere a ‘‘una o más modalidades de la presente descripción’’. Como se usa en la presente, los términos ‘‘uso’’, ‘‘que usa’’ y ‘‘usado/a’’ pueden considerarse sinónimos de los términos ‘‘utilizar’’, ‘‘que utiliza’’ y ‘‘utilizado/a’’, respectivamente. Además, el término ‘‘de ejemplo’’ pretende hacer referencia a un ejemplo o ilustración.

Además, cualquier rango numérico enumerado en la presente pretende incluir todos los subrangos de la misma precisión numérica subsumidos dentro del rango enumerado. Por ejemplo, un rango de ‘‘1 a 10’’ pretende incluir todos los subrangos entre el valor mínimo mencionado de 1 y el valor máximo mencionado de 10 (y estos incluidos), es decir, tiene un valor mínimo igual o mayor que 1 y un valor máximo igual o menor que 10, tal como, por ejemplo, de 2 a 7. Cualquier limitación numérica máxima mencionada en la presente pretende incluir todas las limitaciones numéricas inferiores subsumidas en esta, y cualquier limitación numérica mínima mencionada en esta memoria descriptiva pretende incluir todas las limitaciones numéricas superiores subsumidas en esta. Por consiguiente, el solicitante se reserva el derecho de modificar esta memoria descriptiva, incluidas las reivindicaciones, para recitar expresamente cualquier subrango subsumido dentro de los rangos expresamente citados en la presente.

Como se usa en la presente, ‘‘grupo aromático que contiene boro’’ se refiere a un compuesto que tiene al menos un átomo de boro unido covalentemente a un grupo aromático y/o un compuesto que tiene al menos un átomo de boro incorporado covalentemente dentro de un grupo aromático. El término ‘‘aromático’’ como se usa en la presente puede incluir ‘‘heterociclo’’, ‘‘heterociclilo’’, o ‘‘heterocíclico’’. Como se usa

en la presente, los términos ‘‘heterociclo’’, ‘‘heterociclilo’’, o ‘‘heterocíclico’’ se refieren cada uno a un anillo insaturado de 3 a 18 miembros que contiene uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, fósforo, y azufre. En algunas modalidades, el término ‘‘aromático’’ puede incluir un ‘‘arilo’’. El término ‘‘arilo’’, como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillo aromático monocarbocíclico, bicarbocíclico, u otro multicarbocíclico con 5 a 14 átomos en el anillo. El grupo arilo puede fusionarse de manera opcional con uno o más anillos seleccionados de arilos, cicloalquilos, heteroarilos y heterociclilos. Los grupos arilo de ejemplo también incluyen, entre otros, un sistema de anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono.

El término ‘‘heteroarilo’’, como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o multicíclico que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1-3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los heteroarilos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Los heteroarilos también se pueden fusionar con anillos no aromáticos. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, entre otros, un anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo aromático que contiene boro puede incluir, pero no se limita a, ácidos arilo y heteroarilo borónicos, ésteres de arilo y heteroarilo boronato, y/o boroxoles. Los grupos aromáticos que contienen boro ilustrativos útiles de acuerdo con ciertas modalidades, incluyen, *p. ej.,* los descritos en la presente como FF1-FF231, F1-F11, y FFL-1 a FFL-68, y además incluyen, *p. ej.*, los que se describen en la solicitud de patente PCT/US2021/025261 (presentada el 31 de marzo de 2021) como compuestos F1-F9,

F12-F43, F500-F520 y PCT/US2021/059802 (presentada el 18 de noviembre de 2021) como compuestos FF1-FF224 y F1-F10; cuyas descripciones se incorporan expresamente en la presente como referencia en su totalidad.

El término "enlazador de molécula pequeña" como se usa en la presente se refiere a un grupo químico (*p. ej.,* supercóntigo, porción) que comprende un primer punto de unión hacia X1 y un segundo punto de unión hacia Z1b, Z1a, o Z1c. En algunas modalidades, el primer punto de unión está hacia X1 y el segundo punto de unión está hacia Z1c. En algunas modalidades, el primer punto de unión está hacia X1 y el segundo punto de unión está hacia Z1a. En algunas modalidades, el ligador de molécula pequeña es una porción/grupo químico seleccionado de las Fórmulas IIa-IIai y las Fórmulas IIIa-IIIai. En algunas modalidades, el enlazador de molécula pequeña es una porción/grupo químico seleccionado de las Fórmulas FL1-FL19, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B, y un aminoácido L o D que comprende al menos un grupo amina conjugado directamente con Z1c, en donde un grupo funcional ácido del aminoácido está conjugado hacia X1 en la Fórmula I o Fórmula IB.

El término "enlazador indirecto" como se usa en la presente se refiere a un grupo químico (p. ej., supercóntigo, porción) que comprende un primer punto de unión hacia X1 y un segundo punto de unión hacia Z1b, Z1a, o Z1c. En algunas modalidades, el primer punto de unión está hacia X1 y el segundo punto de unión está hacia Z1c. En algunas modalidades, el primer punto de unión está hacia Z1a y el segundo punto de unión está hacia Z1c. En algunas modalidades, el enlazador indirecto es una porción/grupo químico seleccionado de las Fórmulas FL1-FL19, FL5A, FL5B, FL65A,

FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B, y un aminoácido L o D que comprende al menos un grupo amina conjugado directamente con Z1c, en donde un grupo funcional ácido del aminoácido está conjugado hacia Z1a o X1, independientemente, en la Fórmula I o Fórmula IB.

El término "porción", como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico (*p. ej.,* Z1c) que comprende al menos un punto de unión a otro grupo, tal como un supercóntigo (*p. ej.,* X1, Z1b1, Z1b2). Por ejemplo, una porción enlazadora es un grupo químico que tiene dos puntos de unión. Como ejemplo, en la Fórmula IE Z1b es una porción enlazadora que tiene un primer punto de unión a una amina en X1 y un segundo punto de unión a un Z1c. En algunas modalidades, el primer punto de unión (*es decir*, conjugación covalente) está hacia X1 y el segundo punto de unión (*es decir*, conjugación covalente) está hacia Z1c. En algunas modalidades, cada Z1b es independientemente una porción enlazadora. En algunas modalidades, Z1b se selecciona de las Fórmulas FL3, FL5, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B. En algunas modalidades, al menos un Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más Z1b a una amina en X1, en donde cada Z1b se selecciona independientemente de las Fórmulas FL(IA), FL(IB), FL3, FL5, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B.

Como se usa en la presente, una "porción que contiene diol" es un grupo que contiene diol que comprende al menos dos grupos hidroxilo. En algunas modalidades, el diol no es un sacárido. En algunas modalidades, la porción que contiene diol puede tener 3-26 carbonos de longitud. Además, o como alternativa, el peso molecular de la porción que contiene diol puede estar entre 90 y 570. Los ejemplos de tales porciones

que contienen diol sin sacáridos pueden proporcionarse por ácidos orgánicos (tales como ácido glucónico, ácido trónico, ácido glicérico, ácido galactónico, y ácido dihidroxicinámico), compuestos que contienen tiol (tales como 1-tioglicerol, y l, 2, 3-butanotriol-4-mercapto), y compuestos amino (tales como (±)-3-amino-l,2-propanodiol, (±)-3-amino-l,2-propanodiol, y glucosamina).

Como se usa en la presente, una "porción que contiene poliol" es un alcohol con más de un grupo hidroxilo. En algunas modalidades, el poliol puede ser, por ejemplo, sorbitol (producido a partir de glucosa), xilitol (de xilosa), eritritol (de eritrosa), lactitol (de lactosa), maltitol (de maltosa), manitol (de manosa), poliglicitol (de hidrolizado de almidón), isomalta, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, polioles polioxietilados (*p. ej.*, POG), sorbitol polioxietilado, o glucosa polioxietilada.

Como se usa en la presente, "cerca del terminal C de la cadena B" incluye 10 o menos aminoácidos (*p. ej.*, 9 aminoácidos, 8 aminoácidos, 7 aminoácidos, 6 aminoácidos, 5 aminoácidos) del terminal C de la cadena B. En algunas modalidades, una amina a la que un diboronato se conjuga covalentemente está en o cerca del terminal C de la cadena B, preferentemente a una amina de una lisina B29 o una lisina B21. La numeración usada en la presente (*p. ej.*, B29, B21) se refiere a la numeración de secuencias silvestres usada en la cadena B de insulina humana donde la cadena B tiene una secuencia de aminoácidos FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 2). Por ejemplo, B29 es K en la secuencia silvestre y B21 es E en la secuencia silvestre.

Como se usa en la presente, ‘‘cerca del terminal N’’ de la cadena A o cadena B incluye 10 o menos aminoácidos (*p. ej.*, 9 aminoácidos, 8 aminoácidos, 7 aminoácidos, 6 aminoácidos, 5 aminoácidos) del terminal N de la cadena A o cadena B.

Como se usa en la presente, ‘‘aminoácido’’ incluye aminoácidos proteinogénicos (o naturales) (entre los 20 aminoácidos estándar), así como aminoácidos no proteinogénicos (o no naturales). Los aminoácidos proteinogénicos son aquellos que se incorporan naturalmente a las proteínas. Los aminoácidos estándar son los codificados por el código genético. Los aminoácidos no proteinogénicos no se encuentran en las proteínas o no son producidos por la maquinaria celular estándar (*p. ej.,* pueden haber estado sujetos a modificaciones postraduccionales). Generalmente, los residuos de aminoácidos (secuencias de péptidos/proteínas) pueden identificarse por su nombre completo, su código de una letra, y/o su código de tres letras. Estas tres formas son totalmente equivalentes. En lo que sigue, cada aminoácido de los compuestos de la descripción para los cuales el isómero óptico no se indica debe entenderse que significa el isómero *L* (a menos que se especifique de cualquier otra manera). Los aminoácidos son moléculas que contienen un grupo amino y un grupo de ácido carboxílico y, opcionalmente, uno o más grupos adicionales, a menudo denominados cadena lateral.

Como se usa en la presente, el término ‘‘residuo de aminoácido’’ es un aminoácido del que, formalmente, se ha eliminado un grupo hidroxi de un grupo carboxi y/o del cual, formalmente, se ha eliminado un átomo de hidrógeno de un grupo amino. Como es evidente a partir de los siguientes ejemplos, los residuos de aminoácidos

pueden identificarse por su nombre completo, su código de una letra y/o su código de tres letras. Estas tres formas son totalmente equivalentes e intercambiables.

El término “alquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1 a 30 átomos de carbono, al que se hace referencia en la presente como alquilo C_{1-30}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{22}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{20}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{18}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{16}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{14}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{12}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{10}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_8. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_4. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo. En algunas modalidades, “alquilo” es un hidrocarburo de cadena lineal. En algunas modalidades, “alquilo” es un hidrocarburo ramificado.

El término “cicloalquilo” como se usa en la presente se refiere a un hidrocarburo cíclico, bicíclico, o bicíclico con puente saturado o insaturado de 3-16 carbonos, o 3-8 carbonos, que se refieren en la presente como “cicloalquilo (C_3-C_8)”, derivado de un

cicloalcano. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen, entre otros, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos y ciclopentenos. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos cicloalquilo pueden fusionarse con otros grupos cicloalquilo (saturados o parcialmente insaturados), arilo o heterociclilo, para formar un biciclo, tetraciclo, etc. El término "cicloalquilo" también incluye estructuras cíclicas en puente y espiro-fusionadas que pueden contener o no heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo(C_3-C_6).

El término "acilo", como se usa en la presente, se refiere a grupos R-C(O)- tales como, pero no se limitan a, (alquil)-C(O)-, (alquenil)-C(O)-, (alquinil)-C(O)-, (aril)-C(O)-, (cicloalquil)-C(O)-, (heteroaril)-C(O)- y (heterociclil)-C(O)-, en donde el grupo está unido a la estructura molecular parental a través de la funcionalidad carbonilo. En algunas modalidades, es un C_{1-10} acilo radical que se refiere a la cantidad total de átomos de cadena o anillo de, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo o heteroarilo, más el carbono carbonilo del acilo. Por ejemplo, un C_4-acilo tiene otros tres átomos de anillo o cadena más carbonilo. En algunas modalidades, es un grupo acilo C_1-C_{22}. En algunas modalidades, es un grupo acilo C_1-C_{20}. En algunas modalidades, es un grupo acilo C_1-C_{18}. En algunas modalidades, es un grupo acilo C_1-C_{16}. En algunas modalidades, es un grupo acilo C_1-C_{14}. En algunas modalidades, es un grupo acilo C_1-C_{12}. En algunas modalidades, es un grupo acilo C_1-C_{10}. En algunas modalidades, es un grupo acilo C_1-C_8.

El término “haloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, entre otros, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etcétera. En algunas modalidades, es un grupo C_1-C_{22} haloalquilo. En algunas modalidades, es un grupo haloalquilo C_1-C_{20}. En algunas modalidades, es un grupo haloalquilo C_1-C_{18}. En algunas modalidades, es un grupo haloalquilo C_1-C_{16}. En algunas modalidades, es un grupo haloalquilo C_1-C_{14}. En algunas modalidades, es un grupo haloalquilo C_1-C_{12}. En algunas modalidades, es un grupo haloalquilo C_1-C_{10}. En algunas modalidades, es un grupo haloalquilo C_1-C_8. En algunas modalidades, es un grupo haloalquilo C_1-C_6.

El término “arilo”, como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillo aromático monocarbocíclico, bicarbocíclico, u otro multicarbocíclico con 5 a 14 átomos en el anillo. El grupo arilo puede fusionarse de manera opcional con uno o más anillos seleccionados de arilos, cicloalquilos, heteroarilos y heterociclilos. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden estar sustituidos con grupos seleccionados de alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos arilo de ejemplo incluyen, entre otros, fenilo, tolilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo y naftilo, así como porciones carbocíclicas benzocondensadas tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de ejemplo también incluyen, entre otros, un sistema de anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, un "grupo saliente" es un átomo (o un grupo de átomos) que puede ser desplazado como especie estable llevándose consigo los electrones de enlace. Por ejemplo, los grupos salientes pueden ser aniones (*p. ej.*, Cl^-) o moléculas neutras (*p. ej.*, H_2O). En algunas modalidades, un grupo saliente es un halógeno, un grupo N-hidroxisuccinimida (NHS), un grupo 2,3,5,6-tetrafluorofenol (TFP), un grupo pentafluorofenol (Pfp), o un éster de sulfonato.

"Isómeros" significa compuestos que tienen la misma cantidad y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos en el espacio.

"Estereoisómero" o "isómero óptico" significa un isómero estable que tiene al menos un átomo quiral o rotación restringida que da lugar a planos disimétricos perpendiculares (*p. ej.*, ciertos bifenilos, alenos y compuestos espiro) y puede rotar la luz polarizada en el plano. Debido a que existen centros asimétricos y otras estructuras químicas en los compuestos de la divulgación que pueden dar lugar a estereoisomería, la divulgación contempla estereoisómeros y mezclas de estos. Los compuestos de la divulgación y sus sales incluyen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. En algunas modalidades, tales compuestos se prepararán como una mezcla racémica. En algunas modalidades, tales compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, *p. ej.,* como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Como se analiza con más detalle a continuación, los estereoisómeros individuales de compuestos se pueden preparar mediante síntesis a partir de materiales de inicio ópticamente activos que

contienen los centros quirales deseados o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguidos de separación o resolución, tal como la conversión en una mezcla de diastereoisómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, uso de agentes de resolución quirales o separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de inicio de estereoquímica particular están disponibles en el comercio o se preparan mediante los métodos descritos a continuación y se resuelven mediante técnicas conocidas en la técnica.

Como se usa en la presente, un "ácido graso" es un ácido carboxílico con una cadena alifática. Un ácido graso saturado tiene una cadena alifática saturada mientras que un ácido graso insaturado tiene una cadena alifática insaturada. En algunas modalidades, el ácido graso es un ácido graso C_3-C_{26}. En algunas modalidades, el ácido graso es un ácido graso C_4-C_{20}. En algunas modalidades, el ácido graso es un ácido graso saturado seleccionado de CH_3CH_2COOH, $CH_3(CH_2)_2COOH$, $CH_3(CH_2)_3COOH$, $CH_3(CH_2)_4$ $COOH$, $CH_3(CH_2)_5COOH$, $CH_3(CH_2)_6COOH$, $CH_3(CH_2)_7COOH$, $CH_3(CH_2)_8COOH$, $CH_3(CH_2)_9COOH$, $CH_3(CH_2)_{10}COOH$, $CH_3(CH_2)_{11}COOH$, y $CH_3(CH_2)_{12}COOH$, $CH_3(CH_2)_{13}COOH$, $CH_3(CH_2)_{14}COOH$, $CH_3(CH_2)_{15}COOH$, $CH_3(CH_2)_{16}COOH$, $CH_3(CH_2)_{17}COOH$ y $CH_3(CH_2)_{18}COOH$. En algunas modalidades, el ácido graso es un ácido graso insaturado seleccionado de ácido α-linoleico, ácido estearidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido cervónico, ácido linoleico, ácido linolelaídico, ácido γ-linolénico, ácido oleico, ácido elaídico y ácido gondoico.

El término ‘‘sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)’’ se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos que se usan en las composiciones presentes.

Como se usa en la presente, ‘‘sustancia farmacológica’’ se refiere a compuestos de moléculas pequeñas y/o compuestos que contienen polipéptidos. De acuerdo con algunas modalidades, una sustancia farmacológica adecuada para su uso en los compuestos y métodos descritos en la presente es una sustancia farmacológica activa desde el punto de vista terapéutico, profiláctico y/o de diagnóstico.

Se entenderá que, aunque términos tales como ‘‘primero’’, ‘‘segundo’’, ‘‘tercero’’, etc., se pueden usar en la presente para describir varios elementos (tal como moléculas, componentes, grupos, y/o porciones, etc.), esos elementos no deben verse limitados por estos términos. Estos términos se utilizan simplemente para distinguir un elemento de otro elemento. Por tanto, un primer elemento descrito a continuación podría denominarse segundo elemento sin apartarse del espíritu y alcance de la presente divulgación. Se entenderá que cuando se hace referencia a un elemento o grupo como ‘‘conectado a’’, ‘‘conjugado a’’, ‘‘enlazado’’ o ‘‘acoplado a’’ otro elemento o grupo, los dos elementos pueden estar conectados directamente, o uno o más elementos intermedios pueden estar presentes. Se entenderá que las conjugaciones y enlaces descritos en la presente tienen la opción de ser conjugaciones directas o enlaces directos, a menos que el contexto las excluya o lo impida expresamente.

Como se usa en la presente, los términos ‘‘directamente’’ o ‘‘conjugado directamente de manera covalente’’ o ‘‘conjugado de manera covalente directamente’’ pueden usarse indistintamente para indicar que un primer grupo está ‘‘directamente’’ o

‘‘conjugado directamente de manera covalente’’ o ‘‘conjugado de manera covalente directamente’’ a un segundo grupo, lo que significa que el primer y el segundo grupo se unen de manera covalente sin grupos intervinientes adicionales.

Como se usa en la presente, los términos ‘‘indirectamente’’ o ‘‘conjugado indirectamente de manera covalente ’’ o ‘‘conjugado de manera covalente indirectamente’’ pueden usarse indistintamente para indicar que un primer grupo está ‘‘indirectamente’’ o ‘‘conjugado indirectamente de manera covalente’’ o ‘‘conjugado de manera covalente indirectamente’’ a un segundo grupo, lo que significa que el primer y el segundo grupo están unidos covalentemente junto con al menos un grupo interviniente adicional (*p. ej.,* una molécula pequeña, un enlazador, un espaciador, una secuencia lineal de aminoácidos y/o una secuencia no lineal de aminoácidos).

En algunas modalidades, uno o más grupos (p. ej., X1a, Z1a, Z1b, Z1c) se conjugan covalentemente directa o indirectamente (*p. ej.,* mediante enlazador(es), tales como Z1b, Z1b1, Z1b2) entre sí. Por ejemplo, de acuerdo con ciertas modalidades, Z1c se conjuga covalentemente, directa o indirectamente (*p. ej.,* mediante uno o más enlazadores Z1b), con una amina en X1 o a OH cuando X1 es OH. Como un ejemplo, de acuerdo con ciertas modalidades, una o más sustancias farmacológicas o polipéptidos (X1) se conjugan covalentemente con uno o más enlazadores Z1b. Como otro ejemplo, de acuerdo con ciertas modalidades, una o más sustancias farmacológicas (X1) se conjugan covalentemente con uno o más enlazadores que contienen amina. En algunas modalidades, X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directamente o mediante uno o más Z1b a X1. En algunas modalidades, X

representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH. En algunas modalidades, cada Z1c está independientemente conjugado covalentemente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b o con X1. En algunas modalidades, cada Z1c se conjuga covalentemente, directamente o mediante una o más Z1b a una amina de X1. En algunas modalidades, al menos un Z1c se conjuga covalentemente a través de una o más Z1b a una amina en X1.

Los términos ‘‘agonista del receptor de insulina’’, ‘‘compuesto que tiene potencia agonista’’ en el contexto de tener potencia contra un receptor de insulina, y ‘‘potencia agonista’’ en el contexto de un compuesto que tiene potencia agonista contra un receptor de insulina se refiere a un compuesto (*p. ej.*, un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB, una proteína, una proteína de fusión como se describe, *p. ej.,* US 2016/0324932) que se une y/o activa un receptor de insulina.

El término ‘‘agonista del receptor de insulina de acción corta’’ e ‘‘insulina de acción corta’’ se refieren a un agonista del receptor de insulina que tiene un inicio de actividad igual o más rápido que la insulina isófana humana y la insulina humana, vendidos bajo el nombre comercial Humulin®. Por ejemplo, una insulina de acción corta puede tener un inicio de acción que ocurre dentro de los 10 minutos posteriores a la inyección. Como otro ejemplo, una insulina de acción corta puede tener un inicio de acción que ocurre dentro de los 20 minutos posteriores a la inyección. En algunas modalidades, una insulina de acción corta puede tener una eficacia máxima (pico)

dentro de 1 a 4 horas después de la inyección. En algunas modalidades, la insulina de acción corta se puede administrar antes o durante y/o poco después de una comida.

El término ‘‘agonista del receptor de insulina de acción prolongada’’ e ‘‘insulina de acción prolongada’’ se refieren a un agonista del receptor de insulina que tiene un inicio de acción más lento que Humulin®. Por ejemplo, una insulina de acción prolongada puede tener un inicio de acción entre 1 y 2 horas o más. En ciertas modalidades, una insulina de acción prolongada puede tener una efectividad máxima (pico) entre 6 y 20 horas y/o tener una acción prolongada. En algunas modalidades, se puede administrar una insulina de acción prolongada con una frecuencia de una vez al día o, por ejemplo, una vez a la semana.

Cuando se usa en la presente en relación con un agonista del receptor de insulina, el término ‘‘adecuado para la dosificación con comida’’ se refiere a un agonista del receptor de insulina de acción corta adecuado para controlar los niveles de glucosa en sangre durante y/o poco después de una comida.

Cuando se usa en la presente en relación con un agonista de los receptores de insulina, el término ‘‘adecuado para una dosificación semanal’’ se refiere a un agonista de los receptores de insulina con un perfil farmacocinético y farmacodinámico que es lo suficientemente prolongado para controlar los niveles de glucosa en sangre a lo largo del día cuando se administra con una frecuencia no mayor que una vez por semana. Los ejemplos de tales moléculas incluyen proteínas de fusión como se describe en US2016/0324932, que incluye BIF. BIF, también conocido efsitora insulina alfa, comprende un dímero de un agonista del receptor de insulina fusionado con una región Fc de IgG humana, en donde el agonista del receptor de insulina comprende un

análogo de la cadena B de insulina fusionado con un análogo de la cadena A de insulina usando un primer enlazador peptídico y en donde el residuo del extremo C del análogo de la cadena A de insulina se fusiona directamente con el residuo del extremo N de un segundo enlazador peptídico, y el residuo del extremo C del segundo enlazador peptídico se fusiona directamente con el residuo del extremo N de la región Fc de IgG humana. La BIF se identifica mediante el número de registro CAS 2131038-11-2, que proporciona los siguientes nombres químicos: (1) proteína de fusión de insulina [16-ácido glutámico, 25-histidina, 27-glicina, 28-glicina, 29-glicina, 30-glicina] (cadena B humana) con proteína de fusión de péptido (enlazador sintético de 7 aminoácidos) con proteína de fusión de insulina [47-treonina, 51-ácido aspártico, 58-glicina] (cadena A humana) con proteína de fusión de péptido (enlazador de 20 aminoácidos sintético) con inmunoglobulina G2 (fragmento Fc humano), dímero; y (2) proteína de fusión de cadena B de insulina de Homo sapiens [Y16>Y(16), F25>H(25), TPKT27-30>GGGG(27-30)] (1-30) con diglicil seriltetraglicilo (31-37) proteína de fusión de cadena A de insulina [I10>T(47), Y14>D(51), N21>G(58)] (38-58) con tris(tetraglicilglutaminil)pentaglicilo (59-78) inmunoglobulina gamma constante pesada 2 de Homo sapiens {del-CHl, bisagra-(7-12), CH2, CH3[K^{107}>del(300)]} (79-299), dímero (80-80':83-83')-bisdisulfuro, expresado en células CHO, alfa glicosilado.

Como se usa en la presente, “insulina sensora de glucosa” se refiere a un agonista del receptor de insulina que tiene un inicio de actividad y/o un nivel de actividad que depende del nivel de azúcar en sangre. Los ejemplos de tales moléculas incluyen los compuestos de Fórmula I o Fórmula IB descritos en la presente, tales como los Ejemplos 1A-82A.

El término “terapia basada en incretinas” incluye cualquier tratamiento que comprenda la administración de, o promueva, permita, mejore y/o simule los efectos de un grupo de hormonas metabólicas conocidas como incretinas, grupo que incluye, pero no se limitan a, GLP-1, péptido inhibidor gástrico (GIP), y glucagón. Las terapias basadas en incretina que están actualmente disponibles incluyen agonistas de GLP-1R.

Un “inhibidor de DPP-4” es un compuesto que bloquea la enzima DPP-4, que es responsable de la degradación de las incretinas. Los inhibidores de DPP-4 actualmente disponibles incluyen sitagliptina (Januvia®) y linagliptina (Tradjenta®).

Un “agonista de GLP-1R” y “agonista del receptor de glucagón” se define como un compuesto que comprende la secuencia de aminoácidos del GLP-1 humano nativo (sec. con núm. de ident.: 25) o glucagón humano, así como un compuesto que mantiene total o parcialmente actividad en el receptor de GLP-1 que es un análogo de GLP-1, un derivado de GLP-1 o una proteína de fusión de GLP-1. La actividad de GLP-1R puede medirse mediante métodos conocidos en la técnica, que incluye el uso de experimentos in vivo y ensayos in vitro que miden la actividad de unión al receptor de GLP-1 o la activación del receptor, *p. ej.,* ensayos que emplean células de los islotes pancreáticos o células de insulinoma, como se describe en EP 619.322 y la patente de EE. UU. núm. 5.120.712, respectivamente. Un análogo de GLP-1 es una molécula que tiene una modificación que incluye una o más sustituciones, deleciones, inversiones o adiciones de aminoácidos cuando se compara con la secuencia de aminoácidos del GLP-1 humano nativo (sec. con núm. de ident.:25). Un derivado de GLP-1 es una molécula que tiene la secuencia de aminoácidos del GLP-1 humano nativo (sec. con núm. de ident.:25) o de un análogo de GLP-1, pero que además tiene al menos una

modificación química de uno o más de sus aminoácidos. grupos laterales, átomos de carbono α, grupo amino terminal o grupo ácido carboxílico terminal. Una proteína de fusión de GLP-1 es una proteína heteróloga que comprende GLP-1, un análogo de GLP-1 o una porción derivada de GLP-1 y un segundo polipéptido. Los agonistas de GLP-1R actualmente disponibles incluyen exenatida (Byetta® y Bydureon®), liraglutida (Victoza®), albiglutida (Tanzeum®) y dulaglutida (Trulicity®), cuyas estructuras se conocen en la técnica. Ver, *p. ej.*, la patente de los EE. UU. núm. 5.424.286 (exenatida); patente de los EE. UU. núm. 6.268.343 (liraglutida); US 20140447 I 7 (albiglutida); y patente de los EE. UU. núm. 7.452.966 (dulaglutida).

El término ‘‘excipiente’’ significa cualquier sustancia añadida a la composición que no sea la proteína de fusión o cualquier otro ingrediente(s) activo(s) adicional(es). Los ejemplos de tales excipientes que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen agentes reguladores, surfactantes, agentes de isotonicidad y conservantes. Un ‘‘excipiente farmacéuticamente aceptable’’ se refiere a un excipiente que es compatible con los demás ingredientes de la composición y que es apto para el contacto con cualquier tejido, órgano, o parte del cuerpo que pueda encontrar, lo que significa que no debe conllevar un riesgo. de toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, o cualquier otra complicación que supere en exceso sus beneficios terapéuticos. En algunas modalidades, los excipientes pueden usarse para estabilizar el agonista mientras está en solución o para aumentar el inicio y la máxima eficacia. Tales excipientes pueden incluir manitol, sorbitol, m-cresol, EDTA y citrato.

Un “agente regulador” es una sustancia que resiste los cambios de pH por la acción de sus componentes conjugados ácido-base. En ciertas modalidades, la composición de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 9,0, preferentemente entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,0, más preferentemente entre aproximadamente 7,2 y 7,8. Los agentes reguladores adecuados para controlar el pH de las composiciones de la descripción invención en el rango deseado incluyen, pero no se limitan a, agentes tales como fosfato, acetato, citrato o sus ácidos, reguladores de arginina, TRIS, HEPES e histidina, así como combinaciones de los mismos. “TRIS” se refiere a 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol y a cualquier sal farmacológicamente aceptable de este. La base libre y la forma de clorhidrato (*es decir,* TRIS-HCl) son dos formas comunes de TRIS. TRIS también se conoce en la técnica como trimetilol aminometano, trometamina y tris(hidroximetil) aminometano. Los agentes reguladores preferidos en la composición de la presente descripción son citrato o ácido cítrico, fosfato, y TRIS.

Los compuestos descritos en la presente pueden comprender uno o más componentes proteicos (*p. ej.,* donde X1 comprende uno o más componentes proteicos). En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente comprenden dos o más componentes proteicos fusionados o dos o más componentes proteicos conjugados. El término “proteína de fusión”, como se usa en la presente, se refiere a la combinación de dos o más proteínas distintas que están unidas entre sí directamente a través de un enlace peptídico entre el terminal C de una proteína y el terminal N de otra proteína o indirectamente a través de un enlazador (*es decir*, a través de enlazadores químicos tales como enlazadores PEG biofuncionalizados) o a

través de una cadena continua de aminoácidos) que unen el terminal C o el terminal N o una cadena lateral de una proteína y el terminal C o el terminal N o una cadena lateral de otra proteína. El término "proteína conjugada", como se usa en la presente, se refiere a la combinación de dos o más proteínas distintas que se enlazan químicamente entre sí ya sea directamente a través de un enlace químico o indirectamente a través de un enlazador químico. En algunos casos, las dos o más proteínas pueden actuar sobre los mismos o similares receptores (*es decir,* una fusión de dos péptidos agonistas de insulina) o pueden actuar sobre receptores separados y distintos (*es decir*, una proteína es un agonista del receptor de insulina y otra proteína es un agonista del receptor de glucagón). En algunos casos, la proteína de fusión puede contener solo una proteína agonista mientras que la otra proteína es una región Fc de IgG humana o un anticuerpo de dominio único (nanocuerpo) o una secuencia de cadena pesada variable (V_HH).

La frase "composición que comprende una proteína de fusión" abarca composiciones que comprenden un monómero, homodímero, heterodímero, o multímero de una proteína de fusión. En ciertas modalidades, una composición farmacéutica de la presente descripción es una composición que comprende una proteína de fusión en una concentración de al menos 1 mg/ml, al menos 2 mg/ml, al menos 5 mg/ml, al menos 10 mg/ml, al menos 20 mg/ml, al menos 25 mg/ml, al menos 30 mg/ml, al menos 35 mg/ml, al menos 50 mg/ml, al menos 55 mg/ml, al menos 50 mg/ml, al menos al menos 65 mg/ml, al menos 75 mg/ml, al menos 100 mg/ml o más. En algunas modalidades, la proteína de fusión está presente en una concentración de 10-100 mg/ml. En algunas modalidades, la proteína de fusión está

presente en una concentración de 15-75 mg/ml y, en algunas modalidades, la proteína de fusión está presente en una concentración de 20-65 mg/ml.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también pueden contener un ‘‘surfactante’’, es decir, una sustancia que reduce la tensión superficial de un líquido. Los ejemplos de surfactantes que se usan en composiciones farmacéuticas y que pueden usarse en ciertas composiciones de la presente descripción incluyen polisorbato 20, polisorbato 80, polietilenglicoles (*p. ej.,* PEG 400, PEG 3000, TRITON X-100), éteres alquílicos de polietilenglicol (*p. ej.,* BRIJ), polipropilenglicoles, copolímeros de bloque (*p. ej.,* poloxámero, PLURONIC F68; poloxámero 407, PLURONIC F127; TETRONICS), ésteres alquílicos de sorbitán (*p. ej.,* SPAN), aceite de ricino polietoxilado (*p. ej.,* KOLLIPHOR, CREMOPHOR) y trehalosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también pueden contener un conservante. El término ‘‘conservante’’ se refiere a un compuesto agregado a una formulación farmacéutica para actuar como agente antimicrobiano. Entre los conservantes conocidos en la técnica por ser efectivos y aceptables en formulaciones parenterales se encuentran el cloruro de benzalconio, bencetonio, clorohexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metil- o propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido benzoico y varias mezclas de los mismos. El conservante fenólico incluye los compuestos fenol, m-cresol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, metilparabeno, alcohol bencílico y mezclas de los mismos. Si es necesario un conservante, el conservante usado en las composiciones de la presente descripción es preferentemente un conservante fenólico, preferiblemente m-cresol, fenol, y/o alcohol bencílico. Se sabe que ciertos conservantes fenólicos, como

el fenol y el m-cresol, se unen a la insulina y los hexámeros de insulina y, por lo tanto, estabilizan un cambio conformacional que aumenta la estabilidad física o química, o ambas. Sin embargo, en las composiciones que comprenden otras proteínas, dichos conservantes pueden contribuir a la formación de agregados de proteínas o polímeros de alto peso molecular (HMWP). *Ver, p. ej.*, Maa Y F and Hsu C C, Int J Pharm 140: 155-168 (1996); Fransson J, et al., Pharm. Res., 14: 606-612 (1997); Lam X M, et al., Pharm. Res., 14: 725-729 (1997); Remmele R L Jr, et al., Pharm Res 15: 200-208. (1998); Thirumangalathu R, et al., J Pharm Sci 95: 1480-1497 (2006). En algunos casos, los agregados de proteínas en formulaciones terapéuticas pueden ser indeseables debido a su tendencia a inducir una respuesta inmunitaria.

Como se usa en la presente, el término "lipófilo" significa la capacidad de disolverse en lípidos y/o la capacidad de penetrar, interactuar y/o atravesar membranas biológicas, y el término "porción lipófila" o "lipófilo" significa una porción que es lipófila y/o que, cuando se une a otra porción química, aumenta la lipofilia de tal porción química. Los ejemplos de porciones lipófilas incluyen, pero no se limitan a, alquilos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, colesterilo, adamantilo y lo similar. En algunas modalidades, la porción lipófila tiene al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, la porción lipófila tiene entre un límite inferior de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 y un límite superior de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 átomos de carbono. En algunas modalidades, la porción lipófila tiene entre un límite inferior de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 y un límite superior de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, o 22 átomos de carbono. En algunas modalidades, la porción

lipófila tiene entre un límite inferior de 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 y un límite superior de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 átomos de carbono. En algunas modalidades, la porción lipófila tiene entre un límite inferior de 3, 4, 5, 6, o 7 y un límite superior de 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono. En algunas modalidades, la porción lipófila se selecciona del grupo que consiste en porciones alquilo saturadas o insaturadas, lineales o ramificadas, porciones de ácido graso saturado o insaturado, lineales o ramificadas, colesterol, y adamantano. Las porciones alquilo ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, porciones alquilo lineales saturadas, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, octadecilo, nonadecilo y eicosilo; porciones alquilo ramificadas saturadas, tales como isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metilbutilo, terc-pentilo, 2-metil-pentilo, 3-metilpentilo, 2-etilhexilo, 2-propilpentilo; y porciones alquilo insaturadas derivadas de las porciones alquilo saturadas anteriores que incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, etinilo, 1-propinilo, y 2-propinilo. Las porciones de ácido graso ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, porciones de ácido graso insaturado tales como laurolato, miristoleato, palmitoleato, oleato, elaidato, erucato, linoleato, linolenato, araquidonato, eicosapentetoato, y docosahexaenoato; y porciones de ácidos grasos saturados tales como acetato, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, estearato, araquidato, behenato, lignoerato, y cerotato.

Como se usa en la presente, ‘‘terapia de combinación’’ o administración ‘‘en combinación con’’ uno o más agentes terapéuticos adicionales implica la administración de dos o más agentes activos (*p. ej.,* dos o más agentes farmacológicos) destinados a tratar una indicación predeterminada y/o condiciones asociadas con la misma. La

administración puede ser simultánea (concurrente) o consecutiva (secuencial) en cualquier orden. Los dos o más agentes de la "terapia combinada" pueden formularse como composiciones separadas (*p. ej.,* formulaciones) o pueden formularse como una sola composición (formulación). La "terapia combinada" abarca la administración de agentes que tienen diferentes mecanismos de acción o que se dirigen a diferentes indicaciones y/o condiciones, así como agentes que tienen mecanismos de acción similares o que se dirigen a indicaciones y/o condiciones similares. Por ejemplo, debido a que los pacientes con diabetes de tipo 1 producen escasa o nula insulina, la terapia efectiva con insulina generalmente implica el uso de dos tipos de insulina administrada de manera exógena: una insulina de acción rápida a la hora de comer proporcionada mediante inyecciones en bolo y una insulina basal de acción prolongada, administrada una o dos veces al día para controlar los niveles de glucosa en la sangre entre comidas. El tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 generalmente comienza con la pérdida de peso prescrita, ejercicio y una dieta para diabéticos; pero cuando estas medidas no logran controlar los niveles elevados de azúcar en la sangre, entonces los medicamentos orales y la terapia basada en incretina, tal como la administración de agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y/o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) que permiten el aumento de los niveles de incretina, puede ser necesario. Cuando estos medicamentos siguen siendo insuficientes, se debe considerar el tratamiento con insulina. Los pacientes con diabetes tipo 2 cuya enfermedad ha progresado hasta el punto en que se requiere terapia con insulina también pueden comenzar con una sola inyección diaria de insulina basal de acción prolongada, aunque se pueden incluir inyecciones de insulinas de

acción rápida a la hora de las comidas, según sea necesario, en algunos casos. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una terapia combinada que comprende administrar una insulina de acción rápida y una insulina basal y/o una proteína de fusión que comprende, por ejemplo, uno o más sensores de diboronato descritos en la presente.

Los términos "administrar", "que administra" o "administración" incluyen cualquier método o acto de administración de un agente farmacológico (*p. ej.,* un medicamento) a un sujeto previsto (*p. ej.,* un paciente). El agente farmacológico puede ser cualquier agente terapéutico adecuado, tal como un agente biológico, tal como un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este (*p. ej.,* una composición farmacéutica que comprende tal anticuerpo o fragmento de unión a antígeno), un agente peptídico (*p. ej.,* una hormona o un análogo modificado de la misma), o un agente de bajo peso molecular (*p. ej.,* una molécula pequeña estructuralmente definida o una entidad química). La administración de un agente farmacológico puede ser sistémica o mediante administración local. En algunas modalidades, la administración puede implicar uno o más agentes farmacológicos que se pueden administrar de forma concurrente, simultánea o secuencial.

Los términos "simultáneo" y "concurrentemente" se usan indistintamente y se usan en la presente para referirse a la administración de dos o más agentes terapéuticos, donde al menos parte de la administración se superpone en el tiempo o donde la administración del segundo agente terapéutico cae dentro de un período corto. de tiempo, no superior al necesario para iniciar la administración posterior, tras la administración de un primer agente terapéutico. Por ejemplo, la administración

concurrente incluiría administrar un segundo agente después de un primer agente sin demora adicional más allá del tiempo necesario para completar la primera administración y comenzar la segunda administración.

Los términos ‘‘secuencialmente’’ y ‘‘consecutivamente’’ se usan indistintamente y se usan en la presente para referirse a la administración de dos o más agentes terapéuticos donde hay un período de retraso entre la administración de un agente terapéutico y la administración de otro(s) agente(s). Por ejemplo, la administración secuencial incluiría la administración de dos o más agentes terapéuticos administrados con una separación de tiempo de más de aproximadamente 15 minutos, como cualquiera de 20, 30, 40, 50 o 60 minutos, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 1 mes o más.

Como se usa en la presente, los términos ‘‘insulina basal’’ e ‘‘insulinas basales’’ pueden referirse a varios tipos de insulinas basales (*p. ej.,* insulina de acción prolongada). Por ejemplo, la insulina glargina, vendida bajo el nombre comercial LANTUS®, comprende una estructura de insulina modificada en la que la asparagina en la posición 21 en la cadena A de la insulina se reemplaza con glicina y se agregan dos argininas al extremo terminal C de la cadena B. Otro ejemplo, la insulina glargina-algr, vendida con el nombre comercial Rezvoglar™, comprende de manera similar una estructura de insulina modificada en la que la asparagina en la posición 21 en la cadena A de la insulina se reemplaza con glicina y se agregan dos argininas al extremo terminal C de la cadena B. Como otro ejemplo más, la insulina detemir, vendida bajo el nombre comercial LEVEMIR®, comprende una estructura de insulina modificada en la que se ha eliminado la treonina en la posición 30 de la cadena B y la lisina en la

posición 29 de la cadena B se ha derivatizado a través del enlace covalente de un ácido graso miristoilo de 14 carbonos al grupo E-amina de la lisina en B29. La insulina degludec, disponible en Europa y Japón con el nombre comercial TRESIBA®, comprende una estructura de insulina modificada en la que se ha eliminado la treonina en la posición 30 de la cadena B y el grupo ε-amino de la lisina en la posición 29 de la cadena B. La cadena se deriva covalentemente con ácido hexadecandioico a través de un enlazador de ácido γ-L-glutámico. Todas estas insulinas están indicadas para administración una vez al día. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de uno o más compuestos (*p. ej.,* Fórmula I, o Fórmula IB, proteínas de fusión) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad (*p. ej.,* diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia o síndrome metabólico), en donde el medicamento es para administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente en combinación con otro ingrediente activo. Los compuestos y combinaciones descritos en la presente (*p. ej.,* compuestos de la Fórmula I o Fórmula IB, proteínas de fusión) son efectivos para tratar una enfermedad y/o afección en un sujeto que lo necesita mediante la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto y/o composición de la presente descripción.

Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad profilácticamente efectiva" se refieren a una cantidad que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención o gestión de una enfermedad o un síntoma manifiesto de la enfermedad. La cantidad terapéuticamente efectiva puede tratar una enfermedad o afección, un síntoma de enfermedad o una predisposición a

una enfermedad con el propósito de curar, sanar, aliviar, disipar, alterar, remediar, mejorar, mitigar, o afectar la enfermedad, los síntomas de la enfermedad, o la predisposición a la enfermedad. El conjunto o la cantidad específica que es terapéuticamente efectiva puede determinarse fácilmente por un médico normal y corriente, y puede variar en dependencia de factores conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, el tipo de enfermedad, los antecedentes y edad del paciente, la etapa de la enfermedad y la administración de otros agentes terapéuticos. En algunas modalidades, la frase ‘‘cantidad terapéuticamente efectiva’’ se refiere a la cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica y/o combinación de activos descritos en la presente que es suficiente para regular la glucosa en sangre en un paciente sin causar efectos secundarios inaceptables. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto y/o composición farmacéutica y/o combinación de activos descritos en la presente administrado a un sujeto dependerá del tipo y la gravedad de la enfermedad y de las características del sujeto, como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a las drogas. El experto en la materia podrá determinar las dosis apropiadas en dependencia de estos y otros factores. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de fusión de la presente descripción cuando se administra una vez por semana oscila entre aproximadamente 0,01 nmol/kg y aproximadamente 100 nmol/kg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de fusión de la presente descripción cuando se administra una vez por semana oscila entre aproximadamente 1 nmol/kg y aproximadamente 50 nmol/kg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de fusión de la presente descripción cuando se administra una vez por semana oscila

entre aproximadamente 16 nmol/kg y aproximadamente 25 nmol/kg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de fusión de la presente descripción cuando se administra una vez por semana oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de fusión de la presente descripción cuando se administra una vez por semana oscila entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 175 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de fusión de la descripción cuando se administra una vez a la semana oscila entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 160 mg.

Los términos ‘‘sujeto’’ y ‘‘paciente’’ se usan en la presente indistintamente y se refieren a una parte que recibe una terapia o tratamiento. En algunas modalidades, el ‘‘sujeto’’ y ‘‘paciente’’ es un ser humano.

Los términos ‘‘nivel de azúcar en sangre’’ y ‘‘glucemia’’ se usan en la presente indistintamente y se refieren a la concentración de azúcar presente en la sangre. Puede usarse un medidor de azúcar en la sangre o glucómetro para medir la cantidad de azúcar en una muestra de sangre. Los niveles de azúcar en la sangre generalmente se miden como mg de azúcar por dl de sangre (mg/dl). El nivel de azúcar en la sangre puede referirse al nivel de cualquiera de los azúcares descritos en la presente. Por ejemplo, el nivel de azúcar en la sangre incluiría la concentración de glucosa en la sangre, también conocida como nivel/concentración de glucosa en la sangre.

Como se usa en la presente, el término ‘‘estado estacionario’’ se refiere a una condición constante/fija sin aumentos o disminuciones en una variable de interés o con

una variación mínima (es decir, menos de 10 % o menos). A manera de contexto, en algunas modalidades, un agonista del receptor de insulina se infunde por vía intravenosa (IV) en un bolo de dosis fija, y los niveles de glucosa en sangre se mantienen en algún nivel predeterminado de "estado estacionario" (*p. ej.*, 100 mg/dl para el estado euglucémico; 200 mg/dl mg/dl para hiperglucémicos) por infusión continua de glucosa a velocidad variable (mg/kg/min). La cantidad de glucosa infundida para mantener un nivel de azúcar en la sangre en "estado constante" es igual a la absorción y utilización de glucosa en todo el cuerpo.

El término "hiperglucemia" se usa en la presente para referirse a niveles de glucosa en sangre fisiológicamente altos. Hiperglucemia se refiere a un estado de niveles de glucosa en la sangre fisiológicamente altos. Los niveles de glucosa en la sangre que se consideran hiperglucémicos variarán en base a la especie del sujeto. Por ejemplo, en ratas, la hiperglucemia se refiere a un nivel de glucosa en la sangre ≥ 200 mg/dl. En humanos, la hiperglucemia se refiere a un nivel de glucosa en la sangre > 180 mg/dl.

El término "euglucemia" se usa en la presente para referirse al nivel de glucosa en sangre fisiológicamente normal. Euglucémico se refiere a un estado de niveles normales de glucosa en la sangre. Los niveles de glucosa en la sangre que se consideran euglucémicos variarán en base a la especie del sujeto. Por ejemplo, en ratas, la euglucemia se refiere a un nivel de glucosa en la sangre <200 mg/dl. En los humanos, la euglucemia se refiere a niveles de glucosa en la sangre de entre 70 y 180 mg/dl.

La frase ‘‘velocidad de infusión de glucosa’’ se usa en la presente para referirse a la velocidad a la que se infunde glucosa en un sujeto. La velocidad de infusión de glucosa (GIR, por sus siglas en inglés), en unidades de mg/kg/min, se calcula de la siguiente manera: (velocidad de infusión (ml/h) × concentración de glucosa (g/dl) × 1000 (mg/g)) / Peso (kg) × 60 (min/h) × 100 (ml/dl), en donde ‘‘velocidad de infusión’’ se refiere a la velocidad a la que se infunde glucosa al sujeto, ‘‘concentración de glucosa’’ se refiere a la concentración de glucosa que se está infundiendo, y ‘‘peso’’ se refiere al peso del sujeto. En algunas modalidades, la GIR corresponde a la velocidad de infusión de glucosa que se requiere para mantener un nivel de glucosa en la sangre específico.

La frase ‘‘diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa’’ como se usa en la presente, se refiere a la diferencia en la cantidad de glucosa infundida entre dos condiciones, experimentos, o mediciones diferentes. En algunas modalidades, puede medirse tomando la diferencia entre (a) el área bajo la curva (AUC) para un GIR registrado para mantener una concentración de glucosa en la sangre específica y (b) el AUC para otro GIR registrado para mantener un GIR una concentración de glucosa diferente en la sangre. Generalmente, el AUC para un GIR para mantener una concentración de glucosa en la sangre más baja se resta del AUC para un GIR para mantener una concentración de glucosa en la sangre más alta. Por ejemplo, donde el AUC para un primer GIR (que proporciona una concentración de glucosa en la sangre de 100 mg/dl) es de 600 mg/kg/min.min y el AUC para un segundo GIR (que proporciona una concentración de glucosa en la sangre de 200 mg/dl) es 800 mg/kg/min.min, restando el AUC para el primer GIR del AUC para el segundo GIR

se obtiene una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa de 200 mg/kg/min.min.

Como se usa en la presente, la frase "relación de velocidad de infusión de glucosa relativa" se refiere a una relación de la cantidad de glucosa infundida entre dos condiciones, experimentos, o mediciones diferentes. En algunas modalidades, se puede medir tomando la relación entre (a) el área bajo la curva (AUC) para un GIR registrado para mantener una concentración de glucosa en la sangre y (b) el AUC para otro GIR registrado para mantener un azúcar de glucosa diferente concentración. Generalmente, el AUC para un GIR para mantener una concentración de glucosa en la sangre más alta se divide por un AUC para un GIR para mantener una concentración de glucosa en la sangre más baja. Por ejemplo, donde el AUC para un primer GIR (que proporciona una concentración de glucosa en la sangre de 100 mg/dl) es de 600 mg/kg/min.min y el AUC para un segundo GIR (que proporciona una concentración de glucosa en la sangre de 200 mg/dl) es de 800 mg/kg/min.min, dividiendo el AUC para el segundo GIR por el AUC para el primer GIR proporciona una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de 1,33

Como se usa en la presente, la frase "área bajo la curva" se refiere al área delimitada por una curva, el eje y dos puntos límite, ya sea trazados o representados matemáticamente. En algunas modalidades, la curva usada para calcular el área bajo la curva (AUC) es una medida de GIR en función del tiempo donde el eje X correspondería al tiempo y el eje Y correspondería al GIR, con el origen es en 0 en el eje Y (*es decir*, el eje X y el eje Y se cruzan en 0 en el eje Y). Por ejemplo, una curva puede ser un GIR registrado durante un período de tiempo y los puntos límite son el

GIR al comienzo y al final de la infusión en el experimento. Luego, se calcularía el AUC para el área entre la curva trazada y el eje X, entre los puntos límite inicial y final. Matemáticamente, el AUC se puede calcular de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como en Tai M.M. (1994) Diabetes Care, 17(2):152-154, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el área bajo la curva (AUC) se calcula usando la regla trapezoidal y con la corrección de la línea base aplicada. En algunas modalidades, el AUC se calcula usando GraphPad Prism v9. Para la corrección de la línea de base, se puede restar un valor de GIR promedio desde 30 minutos antes de las inyecciones (x = -30 min) hasta el momento de las inyecciones (x = 0) de cada valor de GIR desde el momento 0 (x = 0) hasta el último punto de tiempo medido (x = 300). El cálculo trapezoidal es el siguiente:

$$\int_a^b f(x)\,dx \approx (b-a)\cdot \tfrac{1}{2}(f(a)+f(b)).$$

Donde a es el primer punto de tiempo (*p. ej.*, 0 min) y b es el último punto de tiempo (*p. ej.*, 300 min). El área se calculó como una subdivisión de pequeños trapecios de la siguiente manera:

$$\int_a^b f(x)\,dx \approx \frac{\Delta x}{2}\left(f(x_0)+2f(x_1)+2f(x_2)+2f(x_3)+2f(x_4)+\cdots+2f(x_{N-1})+f(x_N)\right).$$

Tal que Δx es la diferencia entre cada punto de tiempo (intervalos de 5 minutos).

Como se usa en la presente, el término ‘‘EC50’’ se refiere a la mitad de la concentración máxima efectiva de un compuesto en un ensayo de respuesta a la dosis. El EC50 es una medida de la concentración de un compuesto que se requiere para producir la mitad del efecto máximo posible como resultado de la exposición al compuesto. La EC50 se puede calcular usando métodos conocidos en la técnica. En algunas modalidades, la EC50 se puede calcular mediante una curva de regresión logística de cuatro parámetros mediante la siguiente ecuación: Y = Inferior + (X^Pendiente)*(Arriba-Abajo)/(X^Pendiente + EC50^Pendiente), donde pendiente se refiere a la pendiente de la curva sigmoidal entre las mesetas superior e inferior de la curva dosis-respuesta. En algunas modalidades, el EC50 se puede calcular usando GraphPad Prism v7, 8 o 9. Cuando un compuesto tiene su EC50 medida en dos o más concentraciones de un azúcar (*p. ej.,* glucosa), (a) el término ‘‘una primera concentración de azúcar’’ se refiere a la primera concentración más baja del azúcar, por ejemplo, cuando la concentración es aproximadamente 3 mM o aproximadamente 5,6 mM, y (b) ‘‘una segunda concentración de azúcar’’ se refiere a la segunda concentración más alta del azúcar, por ejemplo, cuando la concentración es de aproximadamente 10 mM, aproximadamente 16,7 mM, aproximadamente 20 mM, o aproximadamente 30 mM. En algunas modalidades, por ejemplo, la EC50 de las curvas de dosis-respuesta se compararon para evaluar el cambio en la actividad de fosforilación del receptor de insulina (fosforilación IR) de los compuestos ilustrativos de la Fórmula I o Fórmula IB desde una concentración de glucosa baja (*p. ej.,* aproximadamente 5,6 mM) a una concentración de glucosa alta (*p. ej.,* aproximadamente 16,7 mM). Este cambio en la actividad se determinó mediante la

división de la EC50 de un compuesto (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) a una concentración de glucosa "baja" (*p. ej.,* aproximadamente 5,6 mM) por la EC50 de ese compuesto a una concentración de glucosa "alta" (*p. ej.,* aproximadamente 16,7 mM), manteniendo todas las demás condiciones constantes. *Ver* el ejemplo titulado "Demostración *in vitro* de la actividad para los compuestos de la fórmula IB".

Como se usa en la presente, el término "Kd" se refiere a la constante de disociación y refleja la afinidad de unión entre un ligando (*p. ej.,* un sensor de diboronato como se describe en la presente) y su objetivo (*p. ej.,* un azúcar, por ejemplo, glucosa). Por ejemplo, "Kd de glucosa" y "Kd de promedio de glucosa" en el contexto de los sensores de diboronato descritos en la presente se refieren a la afinidad del sensor de diboronato por la glucosa donde la Kd se mide antes de que el sensor de diboronato se conjugue a la molécula de insulina para generar los compuestos descritos en la presente. La unión de un sensor de diboronato descrito en la presente a la glucosa se puede medir a través de un ensayo de desplazamiento de rojo de alizarina S (ARS) y se registra antes de que el sensor de diboronato se conjugue (*p. ej.,* se una covalentemente) a la molécula de insulina (*p. ej.,* compuestos de la Fórmula I o Fórmula IB). Los ensayos de desplazamiento de ARS son conocidos en la técnica, por ejemplo, en Springsteen y Wang (2001) Chem. Comm., 1608-1609, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En el ensayo de desplazamiento de ARS, un sensor de diboronato como se describe en la presente se incuba con ARS y se registra una emisión de fluorescencia. Una composición del sensor de diboronato como se describe en la presente y ARS después

se titula frente a diluciones en serie de un azúcar (*p. ej.,* glucosa), y después se mide la emisión de fluorescencia después de la incubación para determinar el desplazamiento de ARS cuando el sensor de diboronato se une al azúcar. Los cambios de intensidad (emisión de fluorescencia con y sin azúcar) pueden representarse frente a la concentración de azúcar para generar una constante asociada para la unión del azúcar. Cuando un sensor de diboronato tiene una constante de asociación más alta para el azúcar, hay un aumento de Kd. Además, los sensores de diboronato como se describe en la presente incluyen aquellos con afinidad/unión selectiva a azúcares. Por ejemplo, un sensor de diboronato como se describe en la presente puede incluir sensores que tienen una mayor afinidad por la glucosa (que se une a ella) pero no por otros azúcares, como el lactato y/o la fructosa. *Ver* el ejemplo "Procedimiento para la determinación de la unión de glucosa, fructosa y lactato (Kd) usando el ensayo de desplazamiento de ARS".

Como se usa en la presente, los términos "pinza", "ensayo de pinza" y "pinzado" se refieren a una pinza de hiperglucemia/euglucémica (pinza de glucosa), que ha sido reconocida como el método "de referencia" para detectar la actividad de la insulina a través de la utilización de glucosa en animales de experimentación y en humanos. En una pinza hiperglucémico/euglucémica, la concentración de insulina en plasma (sangre) aumenta de forma aguda y, en ciertas modalidades, se mantiene mediante una infusión continua de insulina mientras que la concentración de glucosa en plasma se mantiene constante a niveles hiperglucémicos o euglucémicos predeterminados mediante una velocidad de infusión de glucosa variable (GIR). Cuando se alcanza el nivel de glucosa en la sangre de estado estacionario, la

velocidad de infusión de glucosa es igual a la captación de glucosa estimulada por el receptor de insulina por todos los tejidos del cuerpo y, por lo tanto, es una medida de la actividad de la insulina a un nivel específico de glucosa en la sangre. Por ejemplo, en algunas modalidades, la glucosa se infunde continuamente a un sujeto durante el transcurso de un estudio y la velocidad de infusión de glucosa se ajusta para mantener un nivel de glucosa en sangre constante en respuesta a la administración de un compuesto (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB). Los cambios en la relación de infusión de azúcar en respuesta a la administración de un compuesto a un nivel de dosis o concentración específicos se registran y usan para determinar la relación de infusión de azúcar. En algunas modalidades, el azúcar es glucosa. *Ver, p.ej.,* Lautt W.W., et al. (1998) Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 76(12): 1080-1086, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. La técnica/ensayo de pinza al que se hace referencia y que se usa en la presente es una versión modificada de la técnica conocida y descrita en la técnica. *Ver* el ejemplo titulado ‘‘Demostración *in vivo* de la actividad para los compuestos de la Fórmula IB’’.

Como se usa en la presente, términos como ‘‘punto de unión hacia [grupo]’’, ‘‘unión a’’ y ‘‘enlace covalente hacia [grupo]’’ expresan que el átomo, enlace o unión indicada está más cerca del grupo indicado que el otro punto de enlace o variables de unión covalente dentro de la fórmula de estructura. En algunas modalidades, un punto de enlace o unión covalente puede ser directamente adyacente al grupo indicado, y en algunas modalidades pueden estar presentes otros átomos o grupos entre ellos.

Como se usa en la presente, el término ‘‘porcentaje de homología’’ se refiere al porcentaje de identidad de secuencia entre dos secuencias después del alineamiento óptimo. Las secuencias idénticas tienen un porcentaje de homología del 100 %. El alineamiento óptimo puede realizarse mediante algoritmos de alineamiento de homología descritos mediante el método de búsqueda para el método de similitud de Pearson y Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:2444 (1988), mediante métodos generales descritos para la búsqueda de similaridades de Neddleman y Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970), que incluye la implementación de estos algoritmos o comparación visual. Como se usa en la presente, la ‘‘cadena A de insulina’’ es la cadena de insulina que tiene el mayor porcentaje de homología con la cadena A de la insulina humana silvestre. Como se usa en la presente, la ‘‘cadena B de insulina’’ es la cadena de insulina que tiene el mayor porcentaje de homología con la cadena B de la insulina humana silvestre.

En algunas modalidades, los términos ‘‘conectado covalentemente’’, ‘‘conjugado covalentemente’’ o ‘‘a través de una conjugación covalente’’ pueden usarse indistintamente para indicar que dos o más átomos, grupos o porciones químicas están unidos o conectados mediante un enlace químico. En algunas modalidades, el enlace químico (que en algunas modalidades puede denominarse enlace covalente) puede ser (*p. ej.,* consistir en) uno o más pares de electrones compartidos (*p. ej.,* en un enlace simple, un enlace doble o un enlace triple) que está directamente entre dos átomos, grupos o porciones químicas’’. En algunas modalidades, el enlace químico (covalente) puede incluir además uno o más átomos o grupos funcionales, y se puede hacer referencia a ellos usando el nombre correspondiente de ese grupo funcional en la

técnica. Por ejemplo, un enlace covalente que incluye un grupo –SS– puede denominarse enlace disulfuro; un enlace covalente que incluye un grupo –(C=O)– puede denominarse enlace carbonilo; un enlace covalente que incluye un grupo –(CF_2)– puede denominarse enlace difluorometileno, etc. El tipo de enlace o grupo funcional dentro del enlace covalente no está limitado, a menos que se indique expresamente, por ejemplo, cuando se describe como que incluye o se selecciona de ciertos grupos. Los tipos o clases de enlaces covalentes adecuados se entenderán a partir de la descripción y/o contexto.

En algunas modalidades, el agonista del receptor de insulina puede unirse o asociarse con albúmina sérica humana (HSA) antes de unirse al receptor de insulina. Por ejemplo, los agonistas del receptor de insulina que contienen cualquiera de DSL-1 a DSL-172 pueden asociarse o unirse mediante enlaces de hidrógeno, asociaciones iónicas o enlaces de éster de boro hidrolizables a HSA. Estas interacciones pueden ocurrir a lo largo de la superficie de HSA, tales como puentes salinos a residuos de lisina, enlaces de éster de boro escindibles formados con grupos hidroxilo de serina, treonina y/o tirosina, y/o en ubicaciones específicas en HSA, tales como los sitios de unión de fármacos de molécula pequeña Sitio I o Sitio II o uno o más de los siete sitios de unión de ácidos grasos (Yamasaki, K. et. al. (2013) Biochimica et Biophysica Acta 12:5435-5443).

En algunas modalidades, las cadenas laterales de aminoácidos pueden estar conectadas covalentemente (*p. ej.,* enlazadas o reticuladas) a través de cualquier cantidad de enlaces químicos (*p. ej.,* porciones de enlace) como se describe generalmente en Bioconjugate Techniques (Tercera edición), editado por Greg T.

Hermanson, Academic Press, Boston, 2013. Por ejemplo, las cadenas laterales pueden estar conectadas covalentemente a través de una amida, éster, éter, tioéter, isourea, imina, triazol, o cualquier química de conjugación covalente adecuada disponible en la técnica para conectar covalentemente un péptido, proteína, o polímero sintético a un segundo péptido, proteína o polímero sintético. El término polímero incluye polipéptido. El término ‘‘química de conjugación covalente’’ puede referirse a uno o más grupos funcionales incluidos en la porción de enlace y/o en las reacciones químicas utilizadas para formar la porción de enlace.

El término ‘‘diol vecinal’’ se refiere a un grupo de moléculas en las que dos grupos hidroxilo ocupan posiciones vecinales, es decir, están unidos a átomos adyacentes. Tales moléculas pueden incluir, entre otras, azúcares tales como hexosas, glucosa, manosa y fructosa.

En algunas modalidades, el término ‘‘albúmina’’ significa albúmina de suero humano o una proteína con al menos 60 % de homología porcentual con la proteína de albúmina de suero humano. Debe entenderse que, en algunas modalidades, la albúmina puede además modificarse químicamente con el fin de conjugarla. En algunas modalidades, las modificaciones pueden incluir uno o más enlazadores conectados covalentemente. En algunas modalidades, el término ‘‘albúmina’’ significa albúmina de suero humano o una proteína con al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de homología porcentual con la proteína de albúmina de suero humano. En algunas modalidades, el término ‘‘albúmina’’ significa albúmina de suero humano o una proteína con al menos 90 % de homología porcentual con la proteína de albúmina de suero humano. En algunas modalidades, el término

“albúmina” significa albúmina de suero humano o una proteína con al menos 95 % de homología porcentual con la proteína de albúmina de suero humano. En algunas modalidades, el término “albúmina” significa albúmina de suero humano o una proteína con al menos 99 % de homología porcentual con la proteína de albúmina de suero humano. En algunas modalidades, la albúmina es albúmina de suero humano sin modificar.

El término “tratamiento” pretende incluir tanto la prevención como la minimización de la enfermedad, trastorno, o afección referenciada *(es decir,* “tratamiento” se refiere tanto a la administración profiláctica como terapéutica de un compuesto de la presente descripción o a una composición que comprende un compuesto de la presente descripción a menos que se indique de cualquier otra manera o se contradiga claramente por el contexto). La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte efectivamente un compuesto de esta descripción al lugar deseado o apropiado del cuerpo, tal como por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular, oral, o intravenosa. Para la administración parenteral, un compuesto de la descripción se formula de forma análoga a la formulación de insulinas conocidas. Además, para la administración parenteral, un compuesto de esta descripción se administra de forma análoga a la administración de insulinas conocidas y los médicos están familiarizados con este procedimiento. La cantidad que se administra de un compuesto de esta descripción, la determinación de la frecuencia de administración de un compuesto de esta descripción, y la elección de qué compuesto o compuestos de esta descripción se administran, opcionalmente junto con otro

compuesto antidiabético, se decide en consulta con un médico que esté familiarizado con el tratamiento de la afección (*p. ej.*, diabetes) que se va a tratar.

En algunas modalidades, ‘‘composición terapéutica’’ y ‘‘composición farmacéutica’’, como se usan en la presente, significa una composición que está destinada a tener un efecto terapéutico tal como composiciones farmacéuticas, materiales genéticos, productos biológicos, y otras sustancias. Las composiciones farmacéuticas pueden configurarse para funcionar en el cuerpo con calificación terapéutica; la concentración puede alterarse para reducir la frecuencia de reposición, y lo similar. En algunas modalidades, ‘‘cantidad terapéuticamente efectiva’’ y ‘‘cantidad profilácticamente efectiva’’ se refieren a una cantidad que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención o gestión de una enfermedad o un síntoma manifiesto de la enfermedad. La cantidad terapéuticamente efectiva puede tratar una enfermedad o afección, un síntoma de enfermedad o una predisposición a una enfermedad con el propósito de curar, sanar, aliviar, disipar, alterar, remediar, mejorar, mitigar, o afectar la enfermedad, los síntomas de la enfermedad, o la predisposición a la enfermedad. El conjunto o la cantidad específica que es terapéuticamente efectiva puede ser determinada fácilmente por un médico general, y puede variar dependiendo de factores conocidos en la técnica, tales como, *p. ej.*, el tipo de enfermedad, el historial y la edad del paciente, la etapa de la enfermedad y la administración de otros agentes terapéuticos. En algunas modalidades, las insulinas modificadas descritas en la presente se administran al cuerpo mediante inyección o inhalación, o por otras vías, y pueden unirse de manera reversible a glucosa soluble de forma no depot. En algunas modalidades, las insulinas modificadas descritas en la presente se liberan durante un

período prolongado de tiempo desde un depósito local en el cuerpo o desde formas unidas a proteínas en el suero tal como la albúmina. En algunas modalidades, la liberación de insulina modificada se acelera a niveles elevados de glucosa y, en algunas modalidades, esa velocidad de liberación puede depender de los niveles de azúcar en la sangre o de los niveles de otras moléculas pequeñas en la sangre, incluidas las moléculas que contienen diol. En algunas modalidades, la liberación, biodisponibilidad y/o solubilidad de las insulinas modificadas descritas en la presente se controlan en función de las concentraciones de glucosa en la sangre o en suero o de las concentraciones de otras moléculas pequeñas en el cuerpo.

Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras descritas en la presente también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto el reemplazo de hidrógeno por deuterio (^{2}H) o tritio (^{3}H), o el reemplazo de un carbono por un átomo de carbono ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta divulgación. Tales compuestos pueden ser útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos, o agentes terapéuticos.

En algunas modalidades, los grupos funcionales se pueden conjugar o enlazar covalentemente mediante cualquier química de conjugación covalente adecuada (enlazador) que se pueda usar para conjugar covalentemente un grupo funcional o cadena lateral de aminoácido con otro grupo funcional; los ejemplos no limitantes incluyen una amida, un éster, un éter, un tioéter, una isourea, una imina, y un enlazador de triazol. En algunas modalidades, los grupos funcionales se conjugan

covalentemente mediante reacciones químicas de clic como se define en la técnica. Estos incluyen, por ejemplo, reacciones de cicloadición que incluyen, entre otras, cicloadiciones 3+2, cicloadición de alquino-nitrona promovida por cepa, reacciones de alquenos filtrados, alqueno y tetrazina de demanda inversa Diels-Alder, cicloadición azida-alquino catalizado con cobre (I) (CuAAC), cicloadición azida-alquino promovida por cepas, ligadura de Staudinger, reacciones nucleofílicas de apertura de anillo y adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono. Algunas de estas reacciones se describen, por ejemplo, por H. C. Kolb, M. G. Finn and K. B. Sharpless (2001); Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, *Angewandte Chemie International Edition* 40 (11): 2004–2021; Kolb and Sharpless, *Drug Discovery Today* 8:1128-1137, 2003; Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1963, 2, 565; Agard, N. J.; Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Lo, A.; Bertozzi, C. R. *ACS Chem. Biol.* 2006, 1, 644. Una persona del oficio de nivel medio será capaz de seleccionar amortiguadores, pH y condiciones de reacción adecuados para tales reacciones de clic. En algunas modalidades, la conjugación covalente es el resultado de una ‘‘reacción bioortogonal’’ como se define en la técnica. Tales reacciones están descritas, por ejemplo, por Sletten, Ellen M.; Bertozzi, Carolyn R. (2009). Bioorthogonal Chemistry: Fishing for Selectivity in a Sea of Functionality, *Angewandte Chemie International Edition* 48 (38): 6974–98.; Prescher, Jennifer A; Bertozzi, Carolyn R (2005). Chemistry in living systems, *Nature Chemical Biology* 1 (1): 13–21.

En algunas modalidades, los grupos funcionales pueden unirse mediante ligación química nativa como describen, por ejemplo, Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, I.; Kent, S. B. (1994) Synthesis of proteins by native chemical ligation, *Science*

266 (5186): 776–778. Como se usa en la presente, términos tales como “enlace”, “conjugación covalente”, etc. pueden referirse a cualquiera de las químicas descritas anteriormente en algunas modalidades. Los términos “amina”, “grupo amino” y/o “grupo amina” cuando se usan para describir parte de un enlace covalente o conectividad pueden usarse indistintamente para indicar un grupo amino o un grupo amina al que el elemento descrito se encuentra enlazado de manera covalente. En algunas modalidades, el grupo amino o grupo amina puede ser una amina primaria, una amina secundaria, o un fragmento como NH---⊕ al que se hace y se describe una conjugación.

En algunas modalidades, el grupo amino o grupo amina puede ser el grupo NH_2 en el terminal N de un péptido o cadena peptídica, o el grupo NH_2 de una cadena lateral de lisina, pero las modalidades de la presente descripción no se limitan a estos. En algunas modalidades, la conectividad de un primer grupo a un segundo grupo se describe con referencia a una amina o grupo amino, que se origina en el segundo grupo que es parte de un enlace covalente entre el primer grupo y el segundo grupo. Por ejemplo, una amina de una cadena lateral de lisina en X1 puede denominarse amina y, además, puede describirse como conjugada a través de un enlace amida para especificar la estructura y conectividad de los grupos funcionales que constituyen el enlace covalente. Si un enlace covalente se hace a través de una unión amina o un enlace amina, entonces se denomina enlace amina. Debe entenderse que un carbonilo conectado a una amina (*p. ej.,* una porción (C=O)-NH) constituye un enlace amida y, por lo tanto, por definición, un enlace amina no está conectado directamente a un grupo carbonilo. Dicho de otra manera, los términos “unión amida” y/o “enlace amida”

cuando se usan para describir un enlace covalente o conectividad pueden usarse indistintamente para indicar un carbonilo conectado a una amina (*p. ej.,* una porción (C=O)-NH).

En algunas modalidades, las modificaciones adicionales incluyen la unión de una entidad química (*p. ej.,* porción o grupo funcional) tal como un grupo carbohidrato, uno o más grupos que contienen cis-diol, uno o más grupos fosfato, uno o más grupos catecol, un grupo farnesilo, un grupo isofarnesilo, un grupo de ácido graso, o un enlazador para conjugación, funcionalización, u otras modificaciones destinadas a afectar las características farmacocinéticas, farmacodinámicas, y/o biofísicas de la solución de insulina.

En algunas modalidades, un compuesto incluye una hormona peptídica humana (*p. ej.,* como X1). En algunas modalidades, la hormona peptídica es una hormona polipeptídica del páncreas humano. En algunas modalidades, X1 en la Fórmula I es NH_2. En algunas modalidades, un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB, incluye una insulina humana o un análogo de insulina humana. En algunas modalidades, dos grupos amina diferentes en la insulina se conjugan covalentemente como se describe en la Fórmula I o Fórmula IB.

Se entenderá que "hormona peptídica humana", "hormona polipeptídica del páncreas humano", "insulina", "insulina humana", "insulina modificada" y "análogo de insulina humana" pueden usarse indistintamente en algunas de las modalidades descritas; es decir, por ejemplo, en determinadas modalidades "análogo de insulina humana" puede usarse en las modalidades descritas como el uso de insulina humana. En algunas modalidades, un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula I o

Fórmula IB, incluye una insulina humana o un análogo de insulina humana. En algunas modalidades, un compuesto incluye una insulina humana o un análogo de insulina humana como se describe en la Fórmula I o Fórmula IB para p'=1 en donde un único grupo amino en insulina se conjuga como se describe en la Fórmula I o Fórmula IB. En algunas modalidades, el grupo amino es el terminal N de la cadena B de insulina o un grupo amino de la cadena lateral de una lisina. En algunas modalidades, dos o más grupos amina diferentes en la insulina se conjugan covalentemente cada uno como se describe en la Fórmula I o Fórmula IB. En algunas modalidades, al menos un grupo amina es el terminal N de la cadena B de insulina. En algunas modalidades, los grupos amino comprenden grupos amino de cadenas laterales de residuos de lisina en la insulina.

Diversas modificaciones adecuadas de la hormona peptídica (*p. ej.,* hormona polipeptídica humana, por ejemplo, insulina), conocidas por los expertos en la técnica, están incluidas en el alcance de la descripción. En algunas modalidades, un polipéptido opcionalmente extendido en el terminal N de la cadena B o terminal C de la cadena A de la insulina está presente y puede contener secuencias con hasta 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de homología de secuencia con una secuencia de un polipéptido humano. En algunas modalidades, el polipéptido de Z1a o el polipéptido opcionalmente extendido en el terminal N de la cadena B o terminal C de la cadena A de la insulina contienen secuencias con hasta un 70 % de homología de secuencia con una secuencia de un polipéptido humano. En algunas modalidades, el polipéptido de Z1a o el polipéptido opcionalmente extendido en el terminal N de la cadena B o terminal C de la cadena A de la insulina contienen uno o más residuos de

lisina que están opcionalmente próximos a un residuo de prolina, tal que la prolina es terminal C a la lisina. En algunas modalidades, los grupos amino de los residuos de lisina se conjugan cada uno de manera independiente como se describe en la Fórmula I o Fórmula IB.

En algunas modalidades, la insulina se modifica además mediante la conjugación con un azúcar, una porción que contiene diol, y/o porción que contiene poliol. En algunas modalidades, la hormona de polipéptido humano es un péptido híbrido dual o triple que comprende secuencias de dos o más hormonas peptídicas humanas y que pueden actuar a través de múltiples receptores; por ejemplo, un agonista del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y agonista del receptor de GLP-1 o agonista triple de GLP-1/GIP/glucagón. En algunas modalidades, la hormona polipeptídica humana es una hormona intestinal. En algunas modalidades, la hormona polipeptídica humana se elige del péptido c, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amilina, angiotensina, péptido natriurético atrial (ANP), calcitonina, colecistoquinina (CCK), gastrina, grelina, glucagón, hormona de crecimiento, hormona foliculoestimulante (FSH), insulina, leptina, hormona estimulante de los melanocitos (MSH), oxitocina, hormona paratiroidea (PTH), prolactina, renina, somatostatina, hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona liberadora de tirotropina (TRH), vasopresina, péptido intestinal vasoactivo, un neuropéptido, una hormona peptídica que afecta la salud cardiovascular o el apetito, un híbrido de uno o más de estos péptidos, y un análogo de uno de estos péptidos. En algunas modalidades, los compuestos comprenden una hormona polipeptídica humana modificada además, por ejemplo, mediante la conjugación covalente con polímeros, secuencias de proteínas XTEN o

cadenas alifáticas. En algunas modalidades, los compuestos modificados con polímeros tienen un tiempo de circulación más largo en la sangre. En algunas modalidades, los compuestos modificados con polímeros tienen un tiempo de circulación en la sangre tal que son adecuados para inyección una vez al día, una vez a la semana o una vez al mes. En algunas modalidades, los compuestos modificados con polímeros, tales variantes de acción prolongada requieren una inyección al día, una inyección a la semana, o una inyección una vez al mes. En algunas modalidades, una hormona polipeptídica humana o el análogo de la misma incluye uno o más L- o D-aminoácidos naturales o no naturales que son cada uno independientemente uno de los veinte aminoácidos canónicos o un aminoácido no canónico.

En algunas modalidades, un análogo de insulina comprende una cadena A y una cadena B, en donde opcionalmente la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 25, 24051 y 24052, y la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24060, 24061, 24062, 24063, 24064 y 25000 – 25397. En algunas modalidades, un análogo de insulina comprende una cadena A que comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 24051 y 24052, y la cadena B que comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24063, 25095, 25228, 25229, 25232, 25236, 25305, 25308, 25312, y 25380-25397. En algunas modalidades, un análogo de insulina comprende una insulina humana con una cadena A y una cadena B en donde se han mutado, eliminado o insertado adicionalmente hasta seis residuos en cada cadena A y/o cadena B. En algunas modalidades del mismo, el análogo de insulina incluye insulinas que contienen cadenas A y B con un péptido de conexión que

conecta el extremo terminal C de la cadena B con el extremo terminal N de la cadena A, y el péptido de conexión incluye el péptido C de la proinsulina natural así como una versión más corta del péptido C como se conoce en la técnica, en donde las versiones más cortas del péptido C permiten que la insulina de cadena única conserve la actividad biológica y/o la potencia.

Las palabras analógico y análogo son grafías alternativas de la misma palabra, se usan indistintamente en la presente y tienen el mismo significado. En el contexto de una hormona humana, una hormona endocrina, insulina, insulina humana, glucagón, amilina, relaxina, GLP-1, oxintomodulina, somatostatina, polipéptido inhibidor gástrico, polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, un péptido híbrido que comprende secuencias de dos o más hormonas polipeptídicas humanas, un análogo significa cualquier secuencia relacionada resultante de la secuencia original que incluye hasta 8 mutaciones, deleciones o inserciones de aminoácidos y/o modificaciones químicas adicionales. En algunas modalidades, como se sabe en la técnica, dichos análogos pueden mejorar la actividad biológica, la farmacocinética, la farmacodinámica, la potencia, la estabilidad y/o las características químicas y físicas.

En algunas modalidades, un análogo de hormona humana incluye uno o más residuos que son ácido 2-aminoisobutírico y/u otros aminoácidos artificiales (*es decir,* no naturales).

En algunas modalidades, en un análogo de insulina el extremo terminal C de la cadena B de la insulina se conjuga covalentemente con el extremo terminal N de la cadena A. En algunas modalidades, el terminal C de la cadena B de la insulina se conjuga covalentemente con el terminal N de la cadena A y el péptido de conexión es

un péptido C. En algunas modalidades, el terminal C de la cadena B de la insulina se conjuga covalentemente con el terminal N de la cadena A y el péptido de conexión es un péptido C y además incluye cualquier compuesto intermedio que comprende un conjugado de la Fórmula I o Fórmula IB.

En algunas modalidades, el análogo de insulina incluye insulina lispro, o una modificación de tipo glargina, o cualquier modificación adecuada de la insulina humana que afecte la farmacocinética o la vida media de la insulina en el cuerpo (p. ej., sangre). En algunas modalidades, la insulina lispro usada para preparar los compuestos de insulina lispro PEGilada de la presente descripción puede prepararse mediante cualquiera de una variedad de técnicas de síntesis de péptidos reconocidas que incluyen métodos en fase de solución, métodos en fase sólida, métodos semisintéticos y métodos de ADN recombinante. Por ejemplo, la patente de EE. UU. núm. 5.700.662 (Chance, et al.) y la patente europea núm. 214 826 (Brange, et al.), describen la preparación de diversos análogos de insulina. Las cadenas A y B de la insulina lispro también pueden prepararse a través de una molécula precursora similar a la proinsulina usando técnicas de ADN recombinante. En algunas modalidades, se usa un precursor similar a la proinsulina para hacer la insulina lispro usada para hacer la insulina lispro PEGilada de la presente descripción.

En algunas modalidades, la porción de insulina de los presentes compuestos puede prepararse mediante la producción de una molécula de proteína precursora usando técnicas de ADN recombinante. El ADN, que incluye ADNc y ADN sintético, puede ser monocatenario o bicatenario. Las secuencias de codificación que codifican la molécula de proteína precursora descrita en la presente pueden variar como resultado

de la redundancia o degeneración del código genético. El ADN puede introducirse en una célula huésped para producir la proteína precursora de la presente descripción. Una célula huésped adecuada se transfecta o se transforma de manera transitoria o estable con un sistema de expresión para producir la proteína precursora. Las células huésped pueden ser células bacterianas, tales como las cepas K12 o B de Escherichia coli, células fúngicas, tales como las células de levadura, o células de mamíferos, tales como las células de ovario de hámster chino ("CHO"). Típicamente, los vectores de expresión son replicables en los organismos huésped ya sea como episomas o como una parte integral del ADN cromosómico huésped. Comúnmente, los vectores de expresión contendrán marcadores de selección, *p. ej.*, tetraciclina, neomicina, y dihidrofolato reductasa para permitir la selección de aquellas células transformadas con las secuencias de ADN deseadas.

En algunas modalidades, la hormona polipeptídica es glucagón. En algunas modalidades, el glucagón tiene mutaciones y modificaciones adicionales que se sabe que afectan la solubilidad y la estabilidad de la solución del glucagón. En algunas modalidades, un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB, comprende una conjugación de un diboronato, una porción que contiene diol, o un poliol al terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace peptídico, y al menos una conjugación adicional descrita por la Fórmula I o Fórmula IB con la insulina. En algunas modalidades, un compuesto comprende una conjugación de un Z1a al terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace peptídico, y al menos una conjugación adicional descrita por la Fórmula I con la insulina. En algunas modalidades, la conjugación adicional es con un residuo de lisina en la insulina. En

algunas modalidades, al menos una de tales lisinas es un residuo entre la posición 15 y el extremo terminal C de la cadena B de la insulina. En algunas modalidades, el residuo de lisina está de manera opcional próximo a una prolina, glicina, arginina, treonina o serina. En algunas modalidades, uno o más aminoácidos de la Fórmula I o Fórmula IB es un aminoácido D. En algunas modalidades, cualquier amina secundaria o primaria en un compuesto, tal como un compuesto representado por la Fórmula I o Fórmula IB, está cada una independientemente acetilada opcionalmente. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB tiene una hormona polipeptídica X1 conjugada además con una molécula de fármaco, un agente de formación de imágenes, un quelante, un agente de contraste, un isótopo radiactivo o una molécula que acopla las células inmunitarias.

En algunas modalidades, X1 es una hormona polipeptídica que comprende un ligando peptídico que se une a un receptor de proteína extracelular. En algunas modalidades, X1 comprende un análogo polipeptídico de una hormona polipeptídica humana que tiene al menos 50 % de homología con una hormona polipeptídica humana natural. En algunas modalidades, X1 comprende un análogo polipeptídico de una hormona polipeptídica humana que tiene al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de homología con una hormona polipeptídica humana natural. En algunas modalidades, X1 comprende un análogo polipeptídico de una hormona polipeptídica humana que tiene al menos 90 % de homología con una hormona polipeptídica humana natural. En algunas modalidades, X1 comprende un análogo polipeptídico de una hormona polipeptídica humana que tiene al menos 95 % de homología con una hormona polipeptídica humana natural. En algunas

modalidades, X1 comprende un análogo polipeptídico de una hormona polipeptídica humana que tiene al menos 99 % de homología con una hormona polipeptídica humana natural. En algunas modalidades, X1 es un análogo de la insulina humana con hasta 10 residuos adicionales añadidos a la cadena A o la cadena B de la insulina.

En algunas modalidades, el término "reactividad a la glucosa" se refiere al cambio en la actividad en presencia y ausencia de glucosa o en una diferencia de niveles más bajos y niveles más altos de glucosa (*p. ej.,* 5,6 mM de glucosa vs. 16,7 mM de glucosa, 3 mM de glucosa vs. 20 mM de glucosa). En algunas modalidades, la actividad de una insulina conjugada se evalúa mediante la concentración de insulina (en unidades nanomolares (nM) de insulina) requerida para inducir la respuesta media máxima (EC50) en un ensayo a base de células. Las concentraciones de EC50 más bajas de insulinas conjugadas tienen una actividad más alta que las insulinas con concentraciones de EC50 más altas (*p. ej.,* una insulina con una EC50 de 3 nM es más activa que una insulina con una EC50 de 50 nM). Se observa una "respuesta de glucosa" cuando la insulina cambia de una EC50 menos activa (nM más alta) a una EC50 más activa (nM inferior) en ausencia y presencia de glucosa o en niveles más bajos y más altos de glucosa, respectivamente.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB comprende uno o más aminoácidos L o D artificiales que no pertenecen a los veinte aminoácidos naturales. En algunas modalidades, las cadenas laterales de tales aminoácidos artificiales pueden conjugarse covalentemente a través de varias reacciones, que incluyen reacciones bioortogonales tales como, por ejemplo, descritas por: Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V.V. & Sharpless, K.B. Un proceso de cicloadición de

huesógeno gradual: “ligadura” regioselectiva catalizada por cobre(I) de azidas y alquinos terminales. *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2596-2599 (2002), o por: Liang, Y., Mackey, J.L., Lopez, S.A., Liu, F. & Houk, K.N. Control and design of mutual orthogonality in bioorthogonal cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 17904-17907 (2012). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB puede comprenden uno o más aminoácidos L o D artificiales que no pertenecen a los veinte aminoácidos naturales. En algunas modalidades, Z1a contiene uno o más aminoácidos artificiales L o D que no pertenecen a los veinte aminoácidos naturales. En algunas modalidades, las cadenas laterales de dos aminoácidos en la Fórmula I o Fórmula IB se conjugan covalentemente entre sí a través de un enlace triazol.

La hormona insulina es un regulador importante de los niveles de glucosa (azúcar) en la sangre. En un individuo normal, la insulina está presente y, cuando es liberada por el páncreas, actúa para reducir los niveles de azúcar en la sangre, por ejemplo, al unirse y activar el receptor de insulina, lo que desencadena la absorción de glucosa por el hígado, la grasa y las células del músculo esquelético. La diabetes mellitus (DM), comúnmente conocida como diabetes, es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la persistencia de niveles altos de azúcar en la sangre durante un período prolongado.

Como se usa en la presente, “insulina” abarca formas de insulina tanto silvestre como alteradas, capaces de unirse y activar el receptor de insulina, o capaces de causar una reducción medible de la glucosa en sangre cuando se administra in vivo y abarca tanto formas de insulina humana silvestre como alteradas, capaces de unirse y

activar el receptor de insulina humana, o capaces de provocar una reducción medible de la glucosa en sangre cuando se administra in vivo a un ser humano.

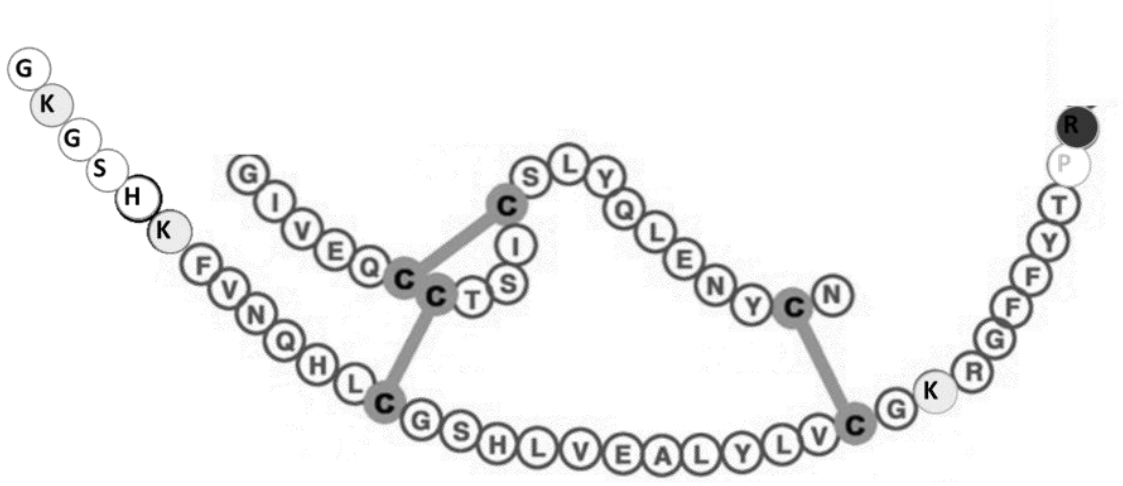
En algunas modalidades, la insulina incluye insulina de cualquier especie ya sea en forma purificada, sintética o recombinante e incluye insulina humana, insulina porcina, insulina bovina, insulina de oveja e insulina de conejo. En algunas modalidades, la insulina tiene dos cadenas: una cadena B y una cadena A. En algunas modalidades, las cadenas están conectadas entre sí a través de péptidos tales como, por ejemplo, péptido c como se conoce en la técnica, o una versión corta del péptido c, y en otras modalidades la insulina se puede proporcionar como una proinsulina (precursor de insulina) que se puede procesar posteriormente en insulina madura. Se conocen en la técnica una variedad de formas alteradas de insulina y pueden alterarse químicamente, por ejemplo, mediante la adición de una porción química tal como un grupo PEG o una cadena de acilo graso. Las insulinas alteradas se pueden mutar al incluir adiciones, eliminaciones o sustituciones de aminoácidos. En algunas modalidades, el término ‘‘desB30’’ se refiere a una insulina que carece del residuo de aminoácido B30.

Como se usa en la presente, el término ‘‘análogo de insulina’’ significa una insulina humana modificada en donde se han modificado de uno a 10 residuos de aminoácidos de la insulina (*p. ej.,* sustituidos, eliminados, añadidos (*es decir,* extendidos), insertados y cualquier combinación de estos) en relación con a la insulina humana. En este contexto, una inserción o adición de uno o más aminoácidos se considera una única modificación. Por ejemplo, un análogo de insulina puede tener de uno a 9 residuos de aminoácidos modificados. Como otro ejemplo más, un análogo de

insulina puede tener de uno a 8 residuos de aminoácidos modificados. Como otro ejemplo más, un análogo de insulina puede tener de uno a siete residuos de aminoácidos modificados. Como otro ejemplo más, un análogo de insulina puede tener de uno a seis residuos de aminoácidos modificados. Como otro ejemplo más, un análogo de insulina puede tener de uno a cinco residuos de aminoácidos modificados. Como otro ejemplo más, un análogo de insulina puede tener de uno a cuatro residuos de aminoácidos modificados. Como otro ejemplo más, un análogo de insulina puede tener de uno a tres residuos de aminoácidos modificados. Como otro ejemplo más, un análogo de insulina puede tener de uno a dos residuos de aminoácidos modificados. En algunas modalidades, un análogo de insulina puede tener 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 residuos de aminoácidos modificados.

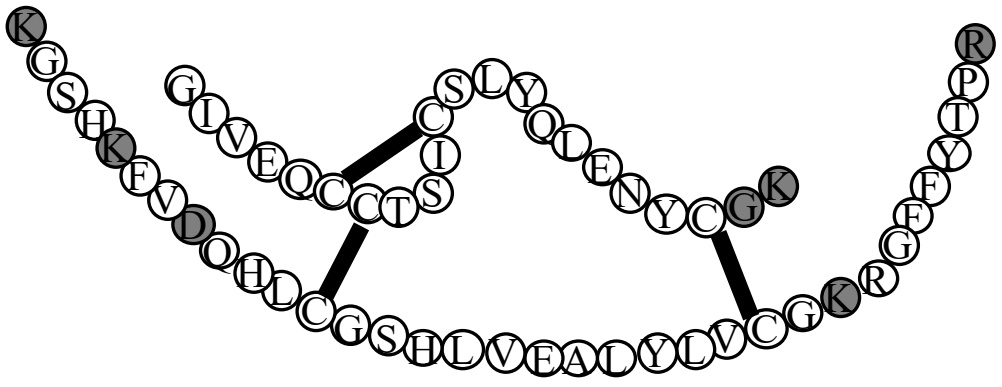
Las modificaciones en la molécula de insulina se indican mediante la indicación de la cadena (A o B), la posición y el código de una o tres letras para el residuo de aminoácido que sustituye al residuo de aminoácido nativo. En la presente, los términos como “A1”, “A2” y “A3”, etc. indican el aminoácido en la posición 1, 2 y 3, etc., respectivamente, en la cadena A de la insulina (contados desde el terminal N). De manera similar, términos como B1, B2 y B3, etc. indican el aminoácido en la posición 1, 2 y 3, etc., respectivamente, en la cadena B de la insulina (contados desde el extremo N-terminal). Usando los códigos de una letra para los aminoácidos, términos como A21A, A21G y A21Q designan que el aminoácido en la posición A21 es A, G y Q, respectivamente. Usando los códigos de tres letras para los aminoácidos, las expresiones correspondientes son A21Ala, A21 Gly y A21 Gln, respectivamente.

Por lo tanto, por ejemplo, un análogo de insulina que tiene 4 modificaciones comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la secuencia GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 1); y en donde la cadena B comprende la secuencia GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25228), donde la cadena A tiene la secuencia silvestre de la cadena A de insulina humana (*p. ej.,* sin mutaciones, deleciones, adiciones) y la cadena B se ha extendido en el terminal N con GKGSHK (*es decir,* se han añadido/anexado 6 aminoácidos al terminal N), y donde el aminoácido en la posición 21 (*es decir,* E) en la cadena B se sustituye por K, y el aminoácido en la posición 29 (*es decir,* K) en la cadena B se sustituye por R, y el aminoácido en la posición 30 (*es decir,* Thr) en la cadena B se elimina (como se ilustra a continuación).



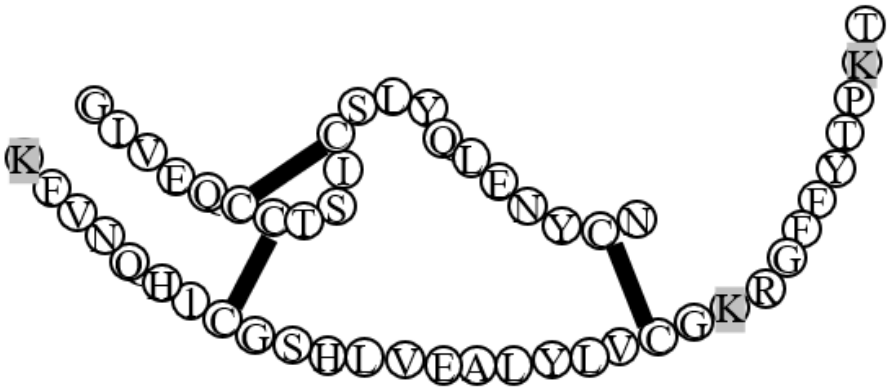
Como aun otro ejemplo, un análogo de insulina que tiene 7 modificaciones comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la

secuencia GIVEQCCTSICSLYQLENYCGK (sec. con núm. de ident.: 25); y en donde la cadena B comprende la secuencia KGSHKFVDQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25393), donde en la cadena A el aminoácido en la posición 21 *(es decir,* N) se sustituye por G, y la cadena A se extiende en el terminal C con K (*es decir,* 1 aminoácido se ha añadido/anexado al terminal C), y la cadena B se ha extendido en el terminal N con KGSHK (*es decir,* se han añadido/anexado 5 aminoácidos al terminal N), y donde el aminoácido en la posición 3 (*es decir,* N) en la cadena B se sustituye por D, y donde el aminoácido en la posición 21 (*es decir,* E) en la cadena B se sustituye por K, y el aminoácido en la posición 29 (*es decir,* K) en la cadena B se sustituye por R, y el aminoácido en la posición 30 (*es decir*, T) en la cadena B se elimina (como se ilustra a continuación).



Como aun otro ejemplo, un análogo de insulina que tiene 2 modificaciones comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la secuencia GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 1); y donde la cadena B comprende la secuencia KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPKT (sec.

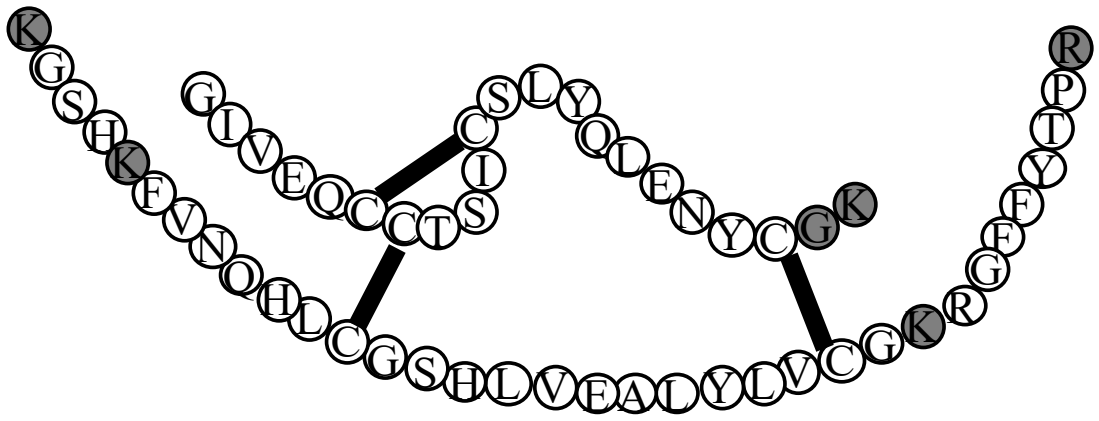
con núm. de ident.: 24060), donde la cadena A tiene la secuencia silvestre de la cadena A de insulina humana (*p. ej.,* sin mutaciones, deleciones, adiciones) y la cadena B se ha extendido en el terminal N con K (*es decir,* se ha añadido/anexado 1 aminoácido al terminal N), y donde el aminoácido en la posición 21 (*es decir*, E) en la cadena B está sustituido con K (como se ilustra a continuación).



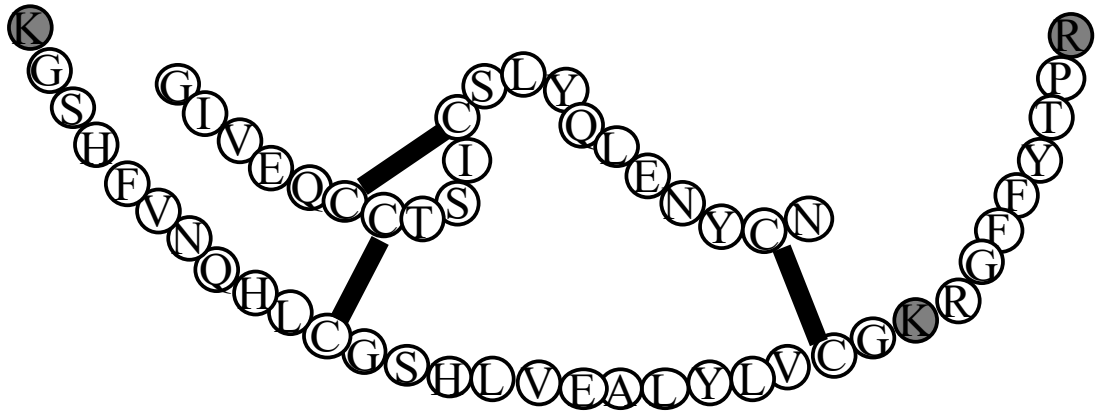
.

Como aun otro ejemplo, un análogo de insulina que tiene 6 modificaciones comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la secuencia GIVEQCCTSICSLYQLENYCGK (sec. con núm. de ident.: 25); y en donde la cadena B comprende la secuencia KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25313), donde en la cadena A el aminoácido en la posición 21 *(es decir,* N) se sustituye por G, y la cadena A se extiende en el terminal C con K (*es decir,* 1 aminoácido se ha añadido/se ha añadido al terminal C), y la cadena B se ha extendido en el terminal N con KGSHK (*es decir,* se han añadido/anexado 5 aminoácidos al terminal N), y donde el aminoácido en la posición 21 (*es decir,* E) en la cadena B se sustituye por D, y donde el aminoácido en la posición 29 (*es decir,* K) en la

cadena B se sustituye por R, y el aminoácido en la posición 30 (*es decir*, T) en la cadena B se elimina (como se ilustra a continuación).

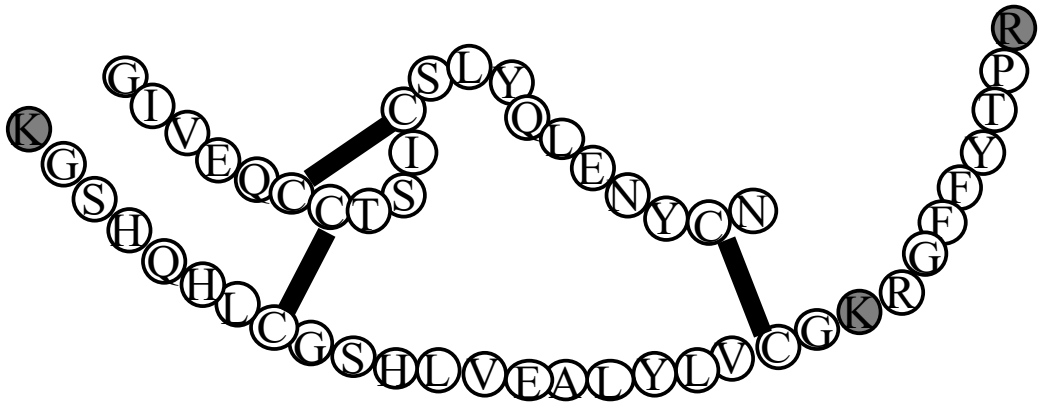


Como aun otro ejemplo, un análogo de insulina que tiene 4 modificaciones comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la secuencia GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 1); y en donde la cadena B comprende la secuencia KGSHFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 24061); donde la cadena A tiene la secuencia silvestre de la cadena A de insulina humana (*p. ej.,* sin mutaciones, deleciones, adiciones) y la cadena B se ha extendido en el terminal N con KGSH (*es decir,* se han añadido/anexado 4 aminoácidos al terminal N), y donde el aminoácido en la posición 21 (*es decir,* E) en la cadena B se sustituye con K, y el aminoácido en la posición 29 (*es decir,* K) en la cadena B se sustituye con R, y el aminoácido en la posición 30 (*es decir,* Thr) en la cadena B se elimina (como se ilustra a continuación).



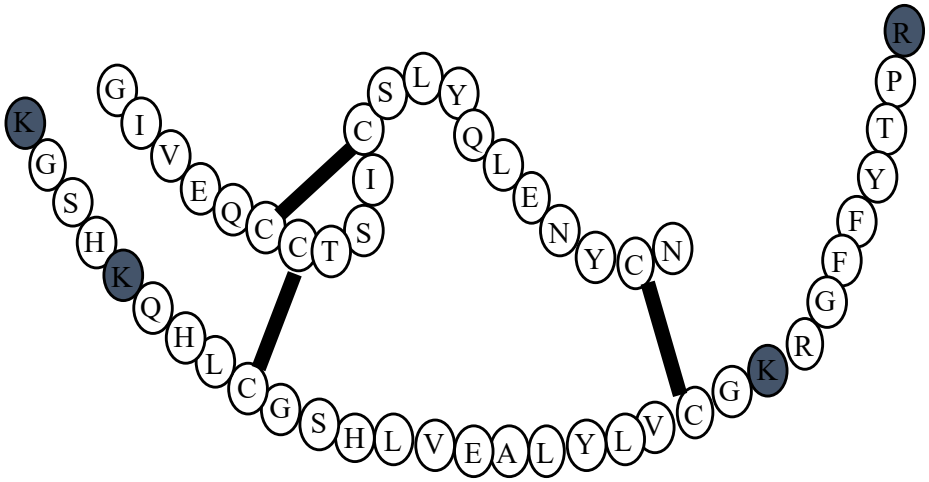
Como aun otro ejemplo más, por ejemplo, un análogo de insulina que tiene 5 modificaciones comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la secuencia GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 1); y en donde la cadena B comprende la secuencia KGSHQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 24062);

donde la cadena A tiene la secuencia silvestre de la cadena A de la insulina humana (*p. ej.,* sin mutaciones, deleciones, adiciones) y la cadena B se ha extendido en el extremo terminal N con KGSH (*es decir*, se han añadido/anexado 4 aminoácidos al terminal N), y los 3 primeros residuos (FVN) se han eliminado, y donde el aminoácido en la posición 21 (*es decir*, E) en la cadena B se sustituye con K, y el aminoácido en la posición 29 (*es decir*, K) en la cadena B se sustituye con R, y el aminoácido en la posición 30 (*es decir,* Thr) en la cadena B se elimina (como se ilustra a continuación).

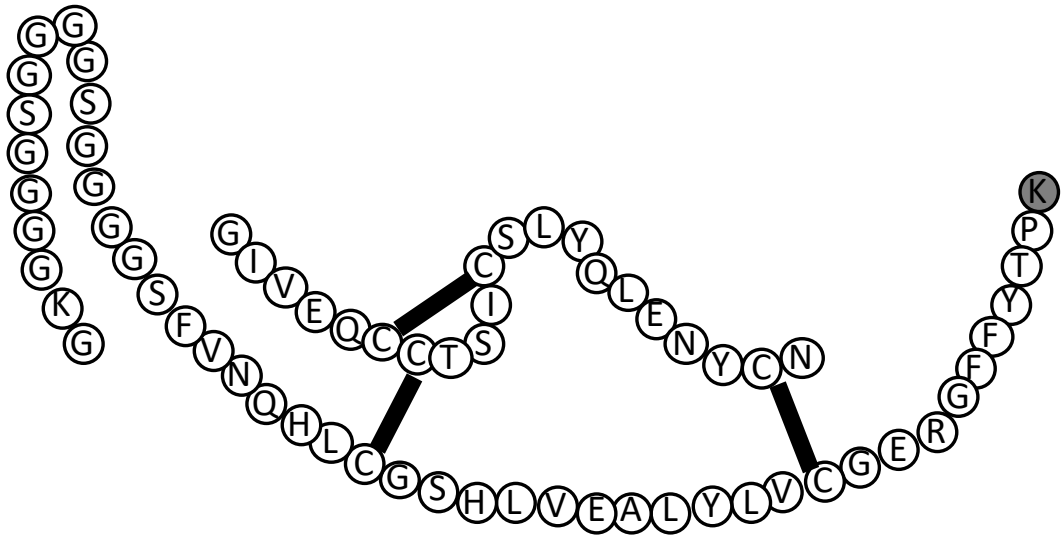


Como aun otro ejemplo más, por ejemplo, un análogo de insulina que tiene 5 modificaciones comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la secuencia GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 1); y en donde la cadena B comprende la secuencia KGSHKQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 24063);

donde la cadena A tiene la secuencia silvestre de la cadena A de la insulina humana (*p. ej.,* sin mutaciones, deleciones, adiciones) y la cadena B se ha extendido en el extremo terminal N con KGSHK (*es decir*, se han añadido/anexado 5 aminoácidos al extremo N), y los 3 primeros residuos (FVN) se han eliminado, y donde el aminoácido en la posición 21 (*es decir*, E) en la cadena B se sustituye con K, y el aminoácido en la posición 29 (*es decir*, K) en la cadena B se sustituye con R, y el aminoácido en la posición 30 (*es decir,* Thr) en la cadena B se elimina (como se ilustra a continuación).



Como aun otro ejemplo, un análogo de insulina que tiene 2 modificaciones comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la secuencia GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 1); y en donde la cadena B comprende la secuencia GKGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25397), donde la cadena A tiene la secuencia silvestre de la cadena A de insulina humana (*p. ej.,* sin mutaciones, deleciones, adiciones) y la cadena B se ha extendido en el terminal N con GKGGGGSGGGGGSGGGGS (es decir, se han añadido/anexado 17 aminoácidos al terminal N), y el aminoácido en la posición 30 (*es decir,* Thr) en la cadena B se elimina (como se ilustra a continuación).



En algunas modalidades, los análogos de insulina incluyen insulina que está químicamente alterada en comparación con la insulina humana silvestre, tal como, pero no se limitan a, mediante la adición de una porción química tal como un grupo PEG o una cadena de acilo graso. En algunas modalidades, las insulinas alteradas/ análogos de insulina/análogos, que se usan en la presente indistintamente, pueden mutarse al incluir adiciones, eliminaciones o sustituciones de aminoácidos. Pueden resultar diferentes protómeros de insulina de estos cambios y ser incorporados en algunas modalidades. En algunas modalidades, las formas activas de insulinas tienen menos de 11 de tales modificaciones (*p. ej.,* 1-4, 1-3, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 2-6, 2-5, 2-4, 1-5, 1-2, 2-9, 2-8, 2-7, 2-3, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-9, 6-8, 6-7, 7-9, 7-8, 8-9, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1). Como se usa en la presente, la secuencia de tipo silvestre de insulina humana (cadena A y cadena B), tiene una cadena A con la secuencia de aminoácidos GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 1) y una cadena B que tiene la secuencia de aminoácidos

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas modalidades, un análogo de insulina tiene al menos 70 % de homología de secuencia con una insulina humana silvestre. En algunas modalidades, un análogo de insulina tiene al menos 80 % de homología de secuencia con una insulina humana silvestre. En algunas modalidades, un análogo de insulina tiene al menos 90 % de homología de secuencia con una insulina humana silvestre. En algunas modalidades, un análogo de insulina tiene al menos un 95 %, 96 %, 97 % o 95 % de homología de secuencia con una insulina humana de tipo silvestre. En algunas modalidades, un análogo de insulina tiene al menos 99 % de homología de secuencia con una insulina humana silvestre.

La insulina humana difiere de insulina de conejo, porcino, bovino y ovino en los aminoácidos A8, A9, A10 y B30, que están en orden lo siguiente: Thr, Ser, Ile, Thr para seres humanos; Thr, Ser, Ile, Ser para conejo; Thr, Ser, Ile, Ala para porcinos; Ala, Gly, Val, Ala para ovejas; y Ala, Ser, Val, Ala para bovinos. En algunas modalidades, una insulina modificada se puede mutar en la posición B1, B2, B28 o B29, o en las posiciones B28 y B29 de la cadena B. En algunas modalidades, una insulina modificada se puede mutar en A1, A2, A21 u otras posiciones de la cadena A. Por ejemplo, la insulina lispro es una insulina modificada de acción rápida en la que los residuos de lisina y prolina en el extremo terminal C de la cadena B se han invertido. La insulina aspártica es una insulina modificada de acción rápida en la que la prolina ha sido sustituida por ácido aspártico en la posición B28. Se contempla en algunas modalidades de la presente divulgación que las insulinas mutadas en B28 y B29 pueden incluir además mutaciones adicionales. Por ejemplo, la insulina glulisina es una insulina modificada de acción rápida en la que el ácido aspártico se ha reemplazado

por un residuo de lisina en la posición B3 y la lisina se ha sustituido por un residuo de ácido glutámico en la posición B29. En algunas modalidades, los análogos de insulina de mayor estabilidad y acción más prolongada se modifican covalentemente como se describe en la Fórmula I o Fórmula IB, y pueden contener mutaciones tales como tirosina en A14 reemplazada con ácido glutámico, la tirosina en B16 reemplazada con histidina, y la fenilalanina en B25 reemplazada con una histidina.

En algunas modalidades, el punto isoeléctrico de las insulinas de la presente puede desplazarse con respecto a la insulina humana de tipo silvestre con el uso de cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante la adición o sustitución de aminoácidos adecuados. En algunas modalidades, el punto isoeléctrico de las insulinas modificadas puede ser modulado por glucosa (*p. ej.*, por interacción con glucosa). Por ejemplo, la insulina glargina es una insulina basal en la que se han añadido dos residuos de arginina al extremo terminal C del péptido B, y A21 se ha sustituido por glicina. En algunas modalidades, la insulina puede no tener uno o más de los residuos B1, B2, B3, B26, B27, B28, B29 y B30 (*p. ej.,* la insulina puede ser un mutante por eliminación en uno o más de los residuos enumerados). En algunas modalidades, la molécula de insulina contiene hasta cinco residuos de aminoácidos adicionales en el extremo terminal N o C de la cadena A o cadena B. En algunas modalidades, uno o más residuos de aminoácidos están ubicados en las posiciones A1, A21, B1, B29, B30 y/o B31, o faltan. En algunas modalidades, una molécula de insulina de la presente divulgación se muta de manera que uno o más aminoácidos se reemplazan (sustituyen) con sus formas ácidas. En algunas modalidades, una asparagina se reemplaza con ácido aspártico o ácido glutámico. En algunas modalidades, la glutamina se reemplaza

con ácido aspártico o ácido glutámico. En algunas modalidades, A21 puede ser un ácido aspártico, B3 puede ser un ácido aspártico o ambas posiciones pueden contener un ácido aspártico. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que es posible realizar cualquier mutación o modificación previamente informada o ampliamente aceptada de la insulina que retiene la actividad biológica, y que tal análogo de insulina puede usarse en modalidades de la presente divulgación. En algunas modalidades, una insulina puede estar unida en cualquier posición a un ácido graso, o acilada con un ácido graso en cualquier grupo amino, incluidos los de las cadenas laterales de lisina y el grupo alfa-amino en el extremo terminal N de la insulina, y el ácido graso puede incluir una cadena C8, C9, C10, C11, C12, C14, C15, C16, C17 o C18. En algunas modalidades, la cadena de ácidos grasos tiene una longitud de 8 a 20 carbonos. En algunas modalidades, es una insulina detemir, en la que un ácido mirístico se conjuga de forma covalente con lisina en B29, y B30 está eliminado o ausente. En algunas modalidades, la posición B28 de la molécula de insulina es lisina y el grupo épsilon(ε)-amino de esta lisina se conjuga a un ácido graso.

En algunas modalidades, el extremo terminal N o C de la cadena A o B de la insulina modificada se liga usando una ligasa peptídica. En algunas modalidades, se añade un polipéptido al terminal C de la cadena A y/o B de la insulina o al terminal N de la cadena A y/o B de la insulina mediante una proteína ligasa, y en algunas modalidades de esta, la ligasa se elige entre sortasas, butelasas, tripsiligasas, subtilisinas, peptiligasas o enzimas que tienen al menos 75 % de homología con estas ligasas. En algunas modalidades, la ligadura se logra mediante la ligadura de proteínas expresadas como se describe en: Muir TW, Sondhi D, Cole PA. “Expressed protein

ligation: a general method for protein engineering.” *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(12):6705–6710. En algunas modalidades, el polipéptido se une a la insulina modificada con el uso de ligadura de Staudinger, mediante la utilización de la reacción de Staudinger y como se describe, por ejemplo, en Nilsson, B. L.; Kiessling, L. L.; Raines, R. T. (2000). “Staudinger ligation: A peptide from a thioester and azide”. *Org. Lett*. 2 (13): 1939–1941. En algunas modalidades, un polipéptido se conjuga a la insulina modificada con el uso de ligadura Ser/Thr como se describe en, por ejemplo: Zhang Y, Xu C, Kam HY, Lee CL, Li X. 2013, “Protein chemical synthesis by serine/threonine ligation.” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 17:6657-6662. En algunas modalidades, la propia cadena B tiene menos de 32 aminoácidos o 34 aminoácidos, y en algunas modalidades la insulina tiene 4 enlaces disulfuro en lugar de 3. Hay enlaces disulfuro presentes en las cadenas A y B de la insulina. Por ejemplo, existe un enlace disulfuro entre la cisteína en la posición 6 de sec. con núm. de ident.: 1 y la cisteína en la posición 11 de sec. con núm. de ident.: 1, existe un enlace disulfuro entre la cisteína en la posición 7 de sec. con núm. de ident.: 1 y la cisteína en la posición 7 de sec. con núm. de ident.: 2, y existe un enlace disulfuro entre la cisteína en la posición 20 de sec. con núm. de ident.: 1 y la cisteína en la posición 19 de sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, una molécula de insulina modificada de la presente descripción incluye las mutaciones y/o modificaciones químicas que incluyen, pero no se limita a, una de las siguientes moléculas de insulina: $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-$Arg^{B0}Gly^{A21}Asp^{B3}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-$Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-$Arg^{A0}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-miristoil-$Gly^{A21}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-miristoil-$Gly^{A21}Gln^{B3}Lys^{B28}Pro^{B30}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-miristoil-

$Arg^{A0}Gly^{A21}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-miristoil-$Arg^{A0}Gly^{A21}Gln^{B3}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-miristoil-$Arg^{A0}Gly^{A21}Asp^{B3}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-miristoil-$Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-miristoil-$Arg^{A0}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-octanoil-$Gly^{A21}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-octanoil-$Gly^{A21}Gln^{B3}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-octanoil-$Arg^{A0}Gly^{A21}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-palmitoil-HI, $N^{\varepsilon B29}$-miristoil-HI, $N^{\varepsilon B28}$-palmitoil-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-miristoil-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-palmitoil-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B30}$-miristoil-$Thr^{B29}Lys^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B30}$-palmitoil-$Thr^{B29}Lys^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-(N-palmitoil-γ-glutamil)-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-(N-litocolil-γ-glutamil)-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-(ω-carboxiheptadecanoil)-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-(ω-carboxiheptadecanoil)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-HI, $N^{\varepsilon B29}$-miristoil-$Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B31}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-miristoil-$Gly^{A21}Gln^{B3}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-miristoil-$Arg^{A0}Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-$Arg^{A0}Gly^{A21}Gln^{B3}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-miristoil-$Arg^{A0}Gly^{A21}Asp^{B3}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-miristoil-$Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-miristoil-$Arg^{A0}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-$Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-$Gly^{A21}Gln^{B3}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-$Arg^{A0}Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-$Arg^{A0}Gly^{A21}Gln^{B3}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-octanoil-$Arg^{A0}Gly^{A21}Gln^{B3}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-octanoil-$Arg^{A0}Gly^{A21}Asp^{B3}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-octanoil-$Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-octanoil-$Arg^{A0}Lys^{B28}Pro^{B29}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI. $N^{\varepsilon B29}$-pentanoil-$Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\alpha B1}$-hexanoil-$Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\alpha A1}$-heptanoil-$Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-$N^{\alpha B1}$-octanoil-$Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-propionil-$N^{\alpha A1}$-propionil-$Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\alpha A1}$-acetil-$N^{\alpha B1}$-acetil-$Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-formil-$N^{\alpha A1}$-formil-$N^{\alpha B1}$-formil-$Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-formil-des(B26)-HI, $N^{\alpha B1}$-acetil-Asp^{B28}-HI,

$N^{\varepsilon B29}$-propionil-$N^{\alpha A1}$-propionil-$N^{\alpha B1}$-propionil-$Asp^{B1}Asp^{B3}Asp^{B21}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-pentanoil-Gly^{A21}-HI, $N^{\alpha B1}$-hexanoil-Gly^{A21}-HI, $N^{\alpha A1}$-heptanoil-Gly^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-octanoil-$N^{\alpha B1}$-octanoil-Gly^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-propionil-$N^{\alpha A1}$-propionil-Gly^{A21}-HI, $N^{\alpha A1}$-acetil-$N^{\alpha B1}$-acetil-Gly^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-formil-$N^{\alpha A1}$-formil-$N^{\alpha B1}$-formil-Gly^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-butiril-des(B30)-HI, $N^{\alpha B31}$-butiril-des(B30)-HI, $N^{\alpha A1}$-butiril-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-butiril-$N^{\alpha B31}$-butiril-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-butiril-$N^{\alpha A1}$-butiril-des(B30)-HI, $N^{\alpha A1}$-butiril-$N^{\alpha B31}$-butiril-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-butiril-$N^{\alpha A1}$-butiril-$N^{\alpha B31}$-butiril-des(B30)-HI, $Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI (insulina lispro), Asp^{B28}-HI (insulina aspártica), $Lys^{B3}Glu^{B29}$-HI (insulina glulisina), $Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI (insulina glargina), $N^{\varepsilon B29}$-miristoil-des(B30)-HI (insulina detemir), Ala^{B26}-HI, Asp^{B1}-HI, Arg^{A0}-HI, $Asp^{B1}Glu^{B13}$-HI, Gly^{A21}-HI, $Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $Arg^{A0}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, $Arg^{A0}Gly^{A21}Arg^{B31}Arg^{B32}$-HI, des(B30)-HI, des(B27)-HI, des(B28-B30)-HI, des(B1)-HI, des(B1-B3)-HI$N^{\varepsilon B29}$-tridecanoil-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoil-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-decanoil-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-dodecanoil-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tridecanoil-Gly^{A21}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoil-Gly^{A21}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-decanoil-Gly^{A21}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-dodecanoil-Gly^{A21}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tridecanoil-$Gly^{A21}Gln^{B3}$-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoil-$Gly^{A21}Gln^{B3}$-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-decanoil-Gly^{A21}-Gln^{B3}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-dodecanoil-Gly^{A21}-Gln^{B3}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tridecanoil-Ala^{A21}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoil-Ala^{A21}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-decanoil-Ala^{A21}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-dodecanoil-Ala^{A21}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tridecanoil-Ala^{A21}-Gln^{B3}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoil-$Ala^{A21}Gln^{B3}$-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-decanoil-$Ala^{A21}Gln^{B3}$-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-dodecanoil-$Ala^{A21}Gln^{B3}$-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tridecanoil-Gln^{B3}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoil-Gln^{B3}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-decanoil-Gln^{B3}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-dodecanoil-Gln^{B3}-des(B30)-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-Gly^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-Gly^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-Gly^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-Gly^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-Ala^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-Ala^{A21}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-Ala^{A21}-HI,

$N^{\varepsilon B29}$-Z3-Ala^{A21}-HI,$N^{\varepsilon B29}$-Z1-$Gly^{A21}Gln^{B3}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-$Gly^{A21}Gln^{B3}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-$Gly^{A21}Gln^{B3}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-$Gly^{A21}Gln^{B3}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-$Ala^{A21}Gln^{B3}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-$Ala^{A21}Gln^{B3}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-$Ala^{A21}Gln^{B3}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-$Ala^{A21}Gln^{B3}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-Gln^{B3}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-Gln^{B3}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-Gln^{B3}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-Gln^{B3}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-Glu^{B30}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-Glu^{B30}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-Glu^{B30}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-Glu^{B30}-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-$Gly^{A21}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-$Gly^{A21}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-$Gly^{A21}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-$Gly^{A21}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-$Gly^{A21}Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-$Gly^{A21}Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-$Gly^{A21}Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-$Gly^{A21}Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-$Ala^{A21}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-$Ala^{A21}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-$Ala^{A21}Gln^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-$Ala^{A21}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-$Ala^{A21}Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-$Ala^{A21}Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-$Ala^{A21}Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-$Ala^{A21}Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z1-$Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z2-$Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z4-$Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-Z3-$Gln^{B3}Glu^{B30}$-HI y donde Z1 es tridecanoil, Z2 es tetradecanoil, Z3 es dodecanoil, Z4 es decanoil, y HI es insulina humana.

En algunas modalidades, la insulina incluye una o más de las siguientes mutaciones y/o modificaciones químicas: $N^{\varepsilon B28}$-XXXXX-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\alpha B1}$-XXXXX-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\alpha A1}$-XXXXX-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-XXXXX-$N^{\alpha B1}$-XXXXX-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-XXXXX-$N^{\alpha A1}$-XXXXX-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\alpha A1}$-XXXXX-$N^{\alpha B1}$-XXXXX-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-XXXXX-$N^{\alpha A1}$-XXXXX-$N^{\alpha B1}$-XXXXX-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B29}$-XXXXX-HI, $N^{\alpha B1}$-XXXXX-HI, $N^{\alpha A1}$-XXXXX-HI, $N^{\varepsilon B29}$-XXXXX-$N^{\alpha B1}$-XXXXX-HI, $N^{\varepsilon B29}$-XXXXX-$N^{\alpha A1}$-XXXXX-HI, $N^{\alpha A1}$-XXXXX-$N^{\alpha B1}$-XXXXX-HI, $N^{\varepsilon B29}$-XXXXX-$N^{\alpha A1}$-XXXXX-$N^{\alpha B1}$-XXXXX-HI, $N^{\varepsilon B29}$-YYYYY-HI, $N^{\alpha B1}$-YYYYY-HI, $N^{\alpha A1}$-YYYYY-HI, $N^{\varepsilon B29}$-YYYYY-$N^{\alpha B1}$-YYYYY-HI, $N^{\varepsilon B29}$-YYYYY-$N^{\alpha A1}$-YYYYY-HI, $N^{\alpha A1}$-YYYYY-$N^{\alpha B1}$-YYYYY-HI, $N^{\varepsilon B29}$-YYYYY-$N^{\alpha A1}$-YYYYY-$N^{\alpha B1}$-YYYYY-HI, $N^{\varepsilon B28}$-YYYYY-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B21}$-YYYYY-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\alpha A1}$-YYYYY-

$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-YYYYY-$N^{\alpha B1}$-YYYYY-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-YYYYY-$N^{\alpha A1}$-YYYYY-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\alpha A1}$-YYYYY-$N^{\alpha B1}$-YYYYY-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, $N^{\varepsilon B28}$-YYYYY-$N^{\alpha A1}$-YYYYY-$N^{\alpha B1}$-YYYYY-$Lys^{B28}Pro^{B29}$-HI, y donde YYYYY es uno de acetilo o formilo y donde XXXXX es uno de: propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo o decanoilo y HI es insulina humana.

En algunas modalidades, la insulina se puede conjugar a través de una porción reactiva que está presente de forma natural dentro de la estructura de la insulina o se agrega antes de la conjugación, incluidos, por ejemplo, porciones de carboxilo o éster reactivo, amina, hidroxilo, aldehído, sulfhidrilo, maleimidilo, alquinilo, azido, etc. La insulina incluye de forma natural grupos amina alfa-terminal reactivos y grupos lisina épsilon-amina a los que se pueden conjugar de forma covalente ésteres, isocianatos o isotiocianatos de NHS. En algunas modalidades, se puede emplear una insulina modificada en la que se ha añadido o sustituido un aminoácido adecuado (*p. ej.,* una lisina o un aminoácido no natural) en la secuencia de aminoácidos para proporcionar un punto alternativo de conjugación además de los aminoácidos modificados de las modalidades descritas en la presente. En algunas modalidades, el proceso de conjugación puede controlarse al bloquear selectivamente ciertas porciones reactivas antes de la conjugación. En algunas modalidades, la insulina puede incluir cualquier combinación de modificaciones y la presente descripción también abarca formas modificadas de insulinas no humanas (*p. ej.,* insulina porcina, insulina bovina, insulina de conejo, insulina de oveja, etc.) que comprenden cualquiera de las modificaciones mencionadas anteriormente. Se entiende que algunas modalidades incluyen estas y otras insulinas modificadas anteriormente descritas, tales como las descritas en las

patentes de los Estados Unidos núm. 5.474.978; 5.461.031; 4.421.685; 7.387.996; 6.869.930; 6.174.856; 6.011.007; 5.866.538; 5.750.4976; 906.028; 6.551.992; 6.465.426; 6.444.641; 6.335.316; 6.268.335; 6.051.551; 6.034.054; 5.952.297; 5.922.675; 5.747.642; 5.693.609; 5.650.486; 5.547.929; 5.504.188; US 2015/0353619, que incluye los aminoácidos no naturales descritos o referenciados en la presente e incluyen tales modificaciones a las insulinas no humanas descritas en la presente. También debe entenderse que en algunas modalidades la insulina puede conjugarse covalentemente con polímeros de polietilenglicol, tales como polímeros de polietilenglicol de no más de 60.000 Mn, o conjugarse covalentemente a albúmina mediante enlaces permanentes o reversibles.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción (*p. ej.*, Fórmula I o Fórmula IB) se conjuga a un quelante y, en algunas modalidades, el quelante puede usarse para capturar una carga radiactiva, tal como galio 68, cobre 64, lutecio 177, o actinio 225. En algunas modalidades, el quelante se basa en DOTA, NOTA, TETA, o DOTA de 4 brazos, y en algunas modalidades, el quelante se puede unir al péptido mediante un enlazador PEG a través de enlaces amida al quelante y al péptido.

En algunas modalidades, la actividad, biodisponibilidad, solubilidad, punto isoeléctrico, carga y/o hidrofobicidad de las insulinas modificadas se puede controlar a través de modificaciones químicas y/o como resultado de la interacción de una molécula pequeña tal como un azúcar con los compuestos, tales como los compuestos descritos en la presente, que están enlazados covalentemente o mezclados con insulina.

En algunas modalidades, uno o más elementos, grupos funcionales o átomos pueden omitirse o excluirse específicamente de una estructura representada (*p. ej.*, un grupo funcional terminal puede reemplazarse por un átomo de hidrógeno, o un grupo enlazador puede reemplazarse por un enlace), por ejemplo en las fórmulas FF1-FF11, FF12, FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF13-FF115, FF116, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, y FF117-FF231, y se entenderá que tales elementos omitidos o excluidos hacen que estos grupos (estructuras) sean distintos y no equivalentes. Por ejemplo, si una versión alternativa (variación) de la estructura de una fórmula no tiene un grupo nitro en R1 para B1 o B2, esa variación no es equivalente (*p. ej.,* es desigual desde el punto de vista estructural y químico) a una estructura que incluye el grupo nitro, al menos porque el grupo nitro cambia el pKa de B1 y B2 en condiciones fisiológicas y, por ende, la afinidad global de Z1c por la glucosa.

Conjugados de boro unidos con restricción de rotación.

En algunas modalidades, los compuestos aromáticos que contienen boro y/o grupos aromáticos que contienen boro son conjugados de boro unidos con restricción de rotación. En algunas modalidades, los conjugados de boro unidos con restricción de rotación presentados en esta descripción contienen supercóntigos que están impedidos de manera rotacional por interacciones estéricas desfavorecidas (*p. ej.,* interacciones gauche vs. anti-interacciones de sustituyentes), rotación impedida debido a hibridación de enlaces (*p. ej.,* rotaciones cis- vs. transamida), o mediante enlaces covalentes rígidos (*p. ej.,* configuraciones *(E*) vs. (*Z*) para porciones de alqueno). Por ejemplo, las Fórmulas FF50 – FF62, FF116, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, y FF121-134

contienen funcionalidades alquilo geminales (*p. ej.,* unidas al mismo átomo) con los grupos amina que se conjugan covalentemente a las porciones funcionalizadas con ácido borónico. Las funcionalidades alquilo pueden limitar los ángulos diedros accesibles y la libertad de rotación alrededor del enlace C-C o C-X (comúnmente conocido como χ ángulos (chi) diedros en aminoácidos). Por ejemplo, la cadena lateral de hidroxilo en un residuo de serina puede acceder a ángulos diedros de 60°, 180°, o 240° (-60°) con una distribución casi igual, mientras que la cadena lateral de hidroxilo de la treonina solo puede adoptar ángulos diedros de 180° o 240° (-60°). La presencia de un grupo metilo geminal al hidroxi en la treonina puede proporcionar un volumen estérico, lo que crea interacciones desfavorables cuando otros sustituyentes voluminosos están en una conformación gauche con respecto al metilo. Las Fórmulas FF50 – FF62, FF116, FF116A, FF116B, FF116C, y FF116D y FF121-134 contienen sustituyentes de alquilo geminal que pueden limitar los ángulos diedros accesibles que adoptan las aminas conjugadas con boro, lo que influye en los ángulos diedros adoptados y coloca los grupos funcionalizados borónicos más juntos y permite una mayor unión de los conjugados a moléculas diana tal como proteínas o azúcares.

En algunas modalidades, un agonista del receptor de insulina descrito en la presente puede tener un inicio de acción entre 1-2 horas o más. En ciertas modalidades, el agonista del receptor de insulina puede tener una efectividad máxima (pico) entre 6-20 horas y/o tener una acción prolongada. En algunas modalidades, se puede administrar una agonista del receptor de insulina con una frecuencia de una vez al día o, por ejemplo, una vez a la semana.

En algunas modalidades, los agonistas del receptor de insulina tienen una duración prolongada de la biodisponibilidad (*p. ej.*, vida media de plasma *in vivo* prolongada). En algunas modalidades, los agonistas del receptor de insulina descritos en la presente comprenden una o más porciones enlazadoras (*p. ej.,* uno o más Z1b) y/o diboronatos (*p. ej.,* F7) que da como resultado un aumento de la vida media terminal y/o una disminución de la depuración (CL) para los compuestos descritos en la presente en la sangre. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente tienen una vida media terminal de al menos 1 hora, al menos 1,5 horas, al menos 2 horas, al menos 2,5 horas, al menos 3 horas, al menos 3,5 horas, al menos 4 horas, al menos 4,5 horas, o al menos 5 horas. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente tienen una vida media de hasta 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, o 5 horas. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente tienen un valor CL que varía de aproximadamente 0,13 ml/min/kg a aproximadamente 2,4 ml/min/kg.

En algunas modalidades, el enlazador comprende un grupo acilo C_2-C_{20} que termina opcionalmente en un grupo ácido seleccionado de A" (*p. ej.*, AB-1-AB-39). En algunas modalidades, el enlazador comprende una cadena lateral lipófila seleccionada de A" (*p. ej.,* AB1-AB7, AB15-AB28, AB-32).

En algunas modalidades, el compuesto comprende uno o más enlazadores que comprenden el grupo acilo C_2-C_{20} termina opcionalmente en un grupo ácido. En algunas modalidades, el compuesto comprende uno o más Z1c que comprende al menos un F7. En modalidades adicionales, los compuestos tienen una vida media terminal prolongada y/o una disminución en la depuración.

En algunas modalidades, la estereoquímica de las estructuras isoméricas (*p. ej.,* la estereoquímica de un compuesto (*p. ej.,* dentro de la porción Z1c)) puede aumentar selectivamente la afinidad del conjugado (*p. ej.,* la porción Z1c) para un diol diana específico, tal como la glucosa. Por ejemplo, en algunas modalidades se pueden seleccionar uno o más estereoisómeros (*p. ej., cis*- o *trans*-, (*R*) o (*S*), y (*E*) o (*Z*)) de Z1c para aumentar o disminuir la afinidad de Z1c (y la arquitectura molecular o conjugado en conjunto) para la glucosa. En algunas modalidades, la forma *cis* de las Fórmulas FF1-FF231 (*p. ej.,* FF12, FF12B, FF12C, FF12D, FF114, FF115, FF116, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF117, FF193, y FF203) se usan cuando corresponde (*p. ej.,* Z1c incluye una estructura que tiene estereoquímica *cis*). En algunas modalidades, la forma *trans* de las fórmulas FF1-FF231 (*p. ej.,* FF12, FF12B, FF12C, FF12D, FF115, FF116, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF117, FF193, y FF203) se usa cuando es aplicable, *p. ej.,* cuando estas fórmulas incluyen dos estereocentros enlazados por un enlace (*p. ej.,* Z1c incluye una estructura que tiene estereoquímica *trans*). En algunas modalidades, la forma *R* de las Fórmulas FF1-FF231 (p. ej., FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203) se usa cuando sea aplicable, p. ej., cuando las Fórmulas FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203 incluyen al menos un estereocentro (*p. ej.*, Z1c incluye una estructura que tiene estereoquímica *R*). En algunas modalidades, la forma *S* de las Fórmulas FF1-FF231 (p. ej., FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203) se usan cuando sea aplicable, *p. ej.*, cuando las Fórmulas FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203 incluyen al menos un estereocentro (*p. ej.*, Z1c incluye una estructura que tiene estereoquímica *S*). En algunas modalidades, la forma *S,S* de las Fórmulas FF1-

FF231 (p. ej., FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203) se usa cuando sea aplicable, *p. ej.*, cuando las Fórmulas FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203 incluyen dos estereocentros unidos por un enlace (p. ej., Z1c incluye una estructura que tiene estereoquímica *S,S*). En algunas modalidades, la forma *S,R* de las Fórmulas FF1-FF231 (p. ej., FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203) se usa cuando sea aplicable, p. ej., cuando las Fórmulas FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203 incluyen dos estereocentros unidos por un enlace (*p. ej.*, Z1c incluye una estructura que tiene estereoquímica *S,R*). En algunas modalidades, la forma *R,R* de las Fórmulas FF1-FF231 (p. ej., FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203) se usa cuando sea aplicable, *p. ej.*, cuando las Fórmulas FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203 incluyen dos estereocentros unidos por un enlace (p. ej., Z1c incluye una estructura que tiene estereoquímica *R,R*). En algunas modalidades, la forma *R,S* de las Fórmulas FF1-FF231 (p. ej., FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203) se usa cuando sea aplicable, *p. ej.*, cuando las Fórmulas FF12, FF114, FF115, FF116, FF117, FF193, y FF203 incluyen dos estereocentros unidos por un enlace (p. ej., Z1c incluye una estructura que tiene estereoquímica *R,S*). En algunas modalidades, un compuesto incluye uno o más tautómeros de un compuesto descrito en la presente. En algunas modalidades, un compuesto incluye uno o más estereoisómeros o una mezcla de estereoisómeros de un compuesto descrito en la presente.

En algunas modalidades, un compuesto se conjuga covalentemente con glucagón, GLP-1, GLP-2 o una variación de cualquiera de estos (*p. ej.*, cualquier variación con deleciones, inserciones y/o reemplazos de uno o más aminoácidos). En

algunas modalidades, cualquier modificación química adecuada hecha a la insulina descrita en la presente puede realizarse al glucagón. En algunas modalidades, el conjugado se mezcla con una segunda sustancia farmacológica o uno o más compuestos elegidos entre los siguientes: aminoetilglucosa, aminoetilbimanosa, aminoetiltrimanosa, D-glucosa, D-galactosa, D-alosa, D-manosa, D-gulosa, D-idosa, D-talosa, N-azidomanosamina (ManNAz) o N-azidogalactosamina (GalNAz) o N-azidoglucosamina (GlcNAz), 2′-fluororibosa, 2′-desoxirribosa, glucosa, sacarosa, maltosa, manosa, derivados de estos (por ejemplo, glucosamina, manosamina, metilglucosa, metilmanosa, etilglucosa, etilmanosa, etc.), sorbitol, inositol, galactitol, dulcitol, xilitol, arabitol y/o combinaciones de orden superior de estos (tales como bimanosa lineal y/o ramificada, trimanosa lineal y/o ramificada), moléculas que contienen cisdioles, catecoles, tris y moléculas de DOPA tal como L-DOPA o L-3,4-dihidroxifenilalanina.

Además, un experto en la técnica reconocerá que en algunas modalidades, se pueden usar uno o más aminoácidos artificiales proteinogénicos adecuados (incluidos) en la cadena A o la cadena B. Por ejemplo, en algunas modalidades, uno o más de los siguientes aminoácidos artificiales se pueden usar en función de los métodos descritos en y A los que se hace referencia, y la lista de aminoácidos se proporciona en: Liu, C. C.; Schultz, P. G. (2010). “Adding new chemistries to the genetic code.” *Annual Review of Biochemistry* 79: 413–44. Un experto en la técnica reconocerá, que en algunas modalidades, los aminoácidos artificiales se pueden incorporar en el fármaco o insulina (*p. ej.,* añadir aminoácidos a la cadena A o cadena B), y estos incluyen los aminoácidos mencionados en la presente así como los aminoácidos no proteinogénicos reportados

anteriormente. En algunas modalidades, existen aminoácidos artificiales (*p. ej.*, se puede incluir) en la insulina, y en algunas modalidades de este, los aminoácidos artificiales proteinogénicos se pueden incorporar a través de la expresión de proteínas recombinantes mediante métodos y enfoques adecuados, que incluye los descritos en las solicitudes de patente y patentes de los Estados Unidos que incluyen: US 2008/0044854, US 8518666, US 8980581, US 2008/0044854, US 20140045261, US 2004/0053390, US 7229634, US 8236344, US 2005/0196427, US 2010/0247433, US 7198915, US 7723070, US 2002/0042097, US 2004/0058415, US 2008/0026422, US 2008/0160609, US 2010/0184193, US 2012/0077228, US 2014/025599, US 7198915, US 7632492, US 7723070, y otros aminoácidos artificiales proteinogénicos pueden introducirse de manera recombinante usando métodos y enfoques descritos en: US 7736872, US 7816320, US 7829310, US 7829659, US 7883866, US 8097702, US 8946148.

En algunas modalidades, los aminoácidos cíclicos tales como 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, ácido aziridin-2-oreboxílico, ácido azetidin-2-carboxílico, ácido piperidin-2-carboxílico, 3-carboximorfolina, 3-carboxitiamorfolina, 4-oxaprolina, ácido piroglutámico, ácido l,3-oxazolidin-4-carboxílico, ácido l,3-tiazolidin-4-carboxílico, 3-tiaprolina, 4-tiaprolina, 3-selenoprolina, 4-selenoprolina, 4-cetoprolina, 3, 4-deshidroprolina, 4-aminoprolina, 4-fluoroprolina, 4,4-difluoroprolina, 4-cloroprolina, 4,4-dicloroprolina, 4-bromoprolina, 4,4-dibromoprolina, 4-metilprolina, 4-etilprolina, 4-ciclohexil-prolina, 3-fenilprolina, 4-fenilprolina, 3,4-fenilprolina, 4-azidoprolina, 4-carboxiprolina, α-metilprolina, α-etilprolina, α-propilprolina, α-alilprolina, α-bencilprolina, α-(4-fluorobencilo)-prolina, a-(2-clorobencil)-prolina, a-(3-clorobencil)-prolina, a-(2-

bromobencil)-prolina, a-(4-bromobencil)-prolina, a-(4-metilbencilo)-prolina, a-(difenilmetil)-prolina, a-(naftilmetil)-prolina, D-prolina, o S-homoprolina, (2S, 4S)-4-fluoro-L-prolina, (2S, 4R)-4-fluoro-L-prolina, (2S)-3,4-dehidro-L-prolina, (2S, 4S)-4-hidroxi-L-prolina, (2S, 4R)-4-hidroxi-L-prolina, (2S, 4S)-4-azido-L-prolina, (2S)-4,4-difluoro-L-prolina, ácido (2S)-azetidina-2-carboxílico, ácido (2S)-piperidina-2-carboxílico o ácido (4R)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico pueden usarse en la arquitectura molecular que está conjugada con la insulina.

Debe entenderse que, en algunas modalidades, se logra una orientación específica de aminoácidos al usar, por ejemplo, los métodos de Albericio, F. (2000). *Solid-Phase Synthesis: A Practical Guide (1 ed.)*. Boca Raton: CRC Press. p. 848. En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula I, Fórmula IB, o Fórmula IF, puede unirse a un diol, un catecol, un azúcar hexosa, glucosa, xilosa, fucosa, galactosamina, glucosamina, manosamina, galactosa, manosa, fructosa, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido idurónico, ácido manurónico, acetil galactosamina, acetil glucosamina, acetil manosamina, ácido acetil murámico, ácido 2-ceto-3-desoxi-glicero-galacto-nonónico, ácido acetil neuramínico, ácido glicolil neuramínico, un neurotransmisor, dopamina o un disacárido o polímero de sacáridos o dioles.

En algunas modalidades, las modificaciones o intermedios pueden incluir el uso de un grupo N-metiliminodiacético (MIDA) para elaborar un boronato conjugado con MIDA o un boronato de MID; tales modificaciones pueden usarse durante la preparación de boronatos hacia las estructuras finales de uso (*p. ej.*, en modalidades de métodos para preparar los conjugados descritos en la presente). En algunas

modalidades, los ésteres de pinacol de ácido borónico se usan para las estructuras finales en donde el grupo pinacol puede eliminarse fácilmente mediante técnicas estándar por un experto en la técnica. Los ésteres de boronato protegidos por MIDA se manipulan fácilmente, son estables al aire, compatibles con la cromatografía y no reaccionan en condiciones de acoplamiento cruzado anhidro estándar y se desprotegen fácilmente a temperatura ambiente en condiciones básicas acuosas leves tal como 1M NaOH, o incluso $NaHCO_3$, o como se describe por Lee, S. J. et al. (2008). *J. Am. Chem. Soc.* 130:466.

El mecanismo biológico por el cual la insulina silvestre se une al receptor de insulina se informó previamente en Menting, J. G. et al. (2013). *Nature* 493, 241-245; y Menting, J.G. et al. (2014). "Protective hinge in insulin opens to enable its receptor engagement." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, E3395-3404. La actividad de tal insulina se puede medir con el uso de cualquier técnica adecuada, por ejemplo, mediante el uso *in vitro* de unión del receptor de insulina con insulina humana TyrA14-^{125}I como marcador y la utilización de perlas de unión a anticuerpo con un anticuerpo monoclonal del receptor de insulina. En algunas modalidades, pueden usarse modelos animales para la evaluación *in vivo* de la actividad de la insulina durante la estimulación con glucosa mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se expresa parcial o totalmente junto con una proteína recombinante de interés tal como la insulina. Los procesos para la expresión de insulina en *E. coli* son conocidos y pueden ser realizados fácilmente por una persona del oficio de nivel medio, por ejemplo, al usar los procedimientos descritos en Jonasson (1996). *Eur. J. Biochem*. 236:656-661; Cowley (1997). *FEBS Lett.*

402:124- 130; Cho (2001). *Biotechnol. Bioprocess Eng*. 6: 144- 149; Tikhonov (2001). *Protein Exp. Pur.* 21: 176-182; Malik (2007). *Protein Exp. Pur.* 55: 100-111; y Min (2011). *J. Biotech.* 151:350-356. En el proceso más común, la proteína se expresa como un constructo de proinsulina monocatenario con una proteína de fisión o etiqueta de afinidad. El compuesto (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) puede expresarse como parte de la proinsulina, después modificarse químicamente para conjugar, a través de enlaces amida, con las estructuras de interés. Este enfoque proporciona un buen rendimiento y reduce la complejidad experimental al disminuir la cantidad de etapas de procesamiento y permite el replegamiento en una insulina de tipo nativo, ver por ejemplo, Jonasson, *Eur. J. Biochem.* 236:656-661 (1996); Cho, *Biotechnol Bioprocess Eng.* 6: 144- 149 (2001); Tikhonov, *Protein Exp. Pur.* 21: 176-182 (2001); Min, *J. Biotech.* 151:350-356 (201 1)). Cuando se expresa en *E. coli*, la proinsulina se encuentra usualmente en cuerpos de inclusión y un experto en la técnica puede purificarla fácilmente.

En algunas modalidades, la proinsulina se puede expresar usando IPTG estándar (isopropiltio-β-galactósido) de construcciones de expresión inducibles de IPTG y vectores en cepas de E. coli como la cepa B21. Como ejemplo, la construcción de expresión consta de la cadena B, el péptido C y la cadena A. Por ejemplo, la secuencia del péptido c de EAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQR puede usarse para la expresión de la proinsulina. La proinsulina se expresa en cuerpos de inclusión (IB), los IB se capturan, se lavan y se purifican aún más, por ejemplo, mediante una marca de his existente antes de la conjugación del sensor. La expresión de la proinsulina

deseada se puede realizar *mediante* procedimientos conocidos en la técnica. *Ver, p. ej.*, U.S. Pat. núms. 5457066, 5700662, 5514646, 9050371, y 10400021.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción (*p. ej.*, Fórmula I, Fórmula IB, Fórmula IF) puede formularse para inyección. Por ejemplo, puede formularse para inyección en un sujeto, tal como un ser humano. En algunas modalidades, la composición puede ser una composición farmacéutica, tal como una composición farmacéutica inyectable estéril. En algunas modalidades, la composición se puede formular para inyección subcutánea. En algunas modalidades, la composición se formula para administración transdérmica, intradérmica, transmucosa, nasal, inhalable o intramuscular. En algunas modalidades, la composición se puede formular en una forma de dosis oral o en una forma de dosis pulmonar. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección pueden incluir soluciones acuosas estériles que contienen, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol y sorbitol, fenol, *meta*-cresol y cloruro de sodio, y se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos, y en los aceites y el portador pueden ser, por ejemplo, un solvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, sacáridos, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de estos. Un persona en la técnica reconoce que se pueden desarrollar formulaciones específicas que se adapten mejor a la aplicación y al método de uso de las arquitecturas moleculares de la descripción. Se pueden encontrar consideraciones generales en la formulación y elaboración de composiciones farmacéuticas, vías de administración e inclusión de potadores farmacéuticamente aceptables adecuados, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th

ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa, 1995. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede incluir zinc, *p. ej.,* Zn^{2+} junto con insulina si el compuesto (*p. ej.*, un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) comprende insulina. Tales formulaciones de zinc se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. núm. 9.034.818. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender zinc en una relación molar con respecto a la insulina modificada de alrededor de M:N donde M es 1-11 y N es 6-1. En algunas modalidades, tales insulinas modificadas pueden almacenarse en una bomba, y esa bomba, ya sea externa o interna al cuerpo, libera las insulinas modificadas. En algunas modalidades, se puede usar una bomba para liberar una cantidad constante de insulina modificada en donde la insulina responde a la glucosa y puede ajustar automáticamente la actividad en función de los niveles de glucosa en la sangre y/o la velocidad de liberación desde el lugar de la inyección. En algunas modalidades, las composiciones se pueden formular en forma de unidad de dosis para facilitar la administración y uniformidad de la dosis. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede incluir además un segundo tipo de insulina para proporcionar insulina basal o de acción rápida además del efecto proporcionado por la arquitectura molecular. En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción (*p. ej.*, un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) se inyecta de manera separada de la insulina pero modula la actividad de la insulina al unirse a la insulina, y en algunas modalidades este cambio de actividad depende de la glucosa.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende uno o más de los compuestos descritos en la presente y al menos un componente adicional seleccionado a partir de portadores farmacéuticamente aceptables, vehículos

farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB y al menos un componente adicional seleccionado a partir de portadores farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, la presente descripción incluye compuestos que pueden ser parte de un kit, en donde el kit incluye un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB que comprende insulina modificada, así como un portador farmacéuticamente aceptable, y para inyecciones puede incluir una jeringa o un bolígrafo. En algunas modalidades, un kit puede incluir una jeringa o un bolígrafo que está precargado con una composición farmacéutica que incluye el compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB con un portador líquido. Alternativamente, un kit puede incluir un recipiente separado tal como un vial con una composición farmacéutica que incluye el compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB con un portador seco y una jeringa o bolígrafo vacío. En algunas modalidades, tal kit puede incluir un recipiente separado que tiene un portador líquido, que puede usarse para reconstituir una composición dada que después puede tomarse en la jeringa o bolígrafo. En algunas modalidades, un kit puede incluir instrucciones. En algunas modalidades, el kit puede incluir dispositivos de medición de glucosa en la sangre que calculan de forma local o remota una dosis apropiada de la insulina modificada que se va a inyectar en un momento dado, o a intervalos regulares. Tal régimen de dosis es exclusivo del paciente y puede, por ejemplo, proporcionarse como instrucción para programar una bomba ya sea por una persona o por un ordenador. El kit puede incluir un dispositivo electrónico que

transfiere las mediciones de glucosa en sangre a una segunda computadora, ya sea de forma local o en otro lugar (por ejemplo, en la nube) que después calcula la cantidad correcta del compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB que comprende, *p. ej.,* una insulina modificada que necesita usar el paciente en un cierto momento.

En algunas modalidades, la descripción se relaciona con un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición que incluye un compuesto descrito en la presente. En algunas modalidades, la enfermedad o afección puede ser hiperglucemia, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 1, obesidad, síndrome metabólico X o dislipidemia, diabetes durante el embarazo, prediabetes, enfermedad de Alzheimer, diabetes MODY 1, MODY 2 o MODY 3, trastornos del estado de ánimo y trastornos psiquiátricos. Se apreciará que este enfoque de combinación también puede usarse con pacientes resistentes a la insulina que están recibiendo un sensibilizador a la insulina o un fármaco secundario para la diabetes (tal como, por ejemplo, una biguanida tal como metformina, una glitazona) o/y un secretagogo de insulina (tal como, por ejemplo, una sulfonilurea, GLP-1, exendina-4, etc.) o amilina.

En algunas modalidades, puede administrarse un compuesto de la presente descripción (*p. ej.*, un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) a un paciente que está recibiendo al menos una terapia adicional o tomando al menos un fármaco o proteína terapéutica adicional. En algunas modalidades, la al menos una terapia adicional está destinada a tratar la misma enfermedad o trastorno que el compuesto administrado (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB). En algunas modalidades, la al menos una terapia adicional está destinada a tratar un efecto secundario del compuesto (*p. ej.,*

un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) o como adyuvante. El marco de tiempo de las dos terapias puede diferir o ser igual; pueden administrarse dentro de la misma o diferentes programaciones siempre que haya un período en el que el paciente esté recibiendo un beneficio de ambos tratamientos. Los dos o más tratamientos pueden administrarse dentro de la misma o diferentes formulaciones siempre que haya un período en el que el paciente esté recibiendo un beneficio de ambos tratamientos. Cualquiera de estos enfoques puede usarse para administrar más de un fármaco antidiabético a un sujeto.

En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) que es una cantidad suficiente para tratar (es decir, por ejemplo, para mejorar los síntomas, retrasar la progresión, prevenir la recurrencia o retrasar la aparición de) la enfermedad o afección se usará en una relación beneficio/riesgo razonable. En algunas modalidades, esto puede implicar el equilibrio de la eficacia y la seguridad adicional a la toxicidad. Por seguridad adicional, se quiere decir que, por ejemplo, el compuesto, (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) pueda responder a cambios en los niveles de glucosa en sangre o en el nivel de otras moléculas, incluso cuando el paciente no está controlando activamente los niveles de esa molécula, tal como los niveles de glucosa en sangre en un período de tiempo determinado, por ejemplo, durante el sueño. En algunas modalidades, la eficacia terapéutica y la toxicidad pueden determinarse por procedimientos farmacológicos convencionales en cultivos celulares o in vivo con animales de experimentación, y por ejemplo, la medición de ED_{50} y LD_{50} para el índice terapéutico del fármaco. En algunas modalidades, la dosis diaria promedio de insulina con la

arquitectura molecular está en el rango de 5 a 400 U (por ejemplo, 30-150 U, donde 1 unidad de insulina es aproximadamente 0,04 mg). En algunas modalidades, una cantidad de compuesto, (*p. ej.*, un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) con estas dosis de insulina se administra diariamente o cada dos días o cada tres días o cada 4 días.

En algunas modalidades, la base está determinada por un algoritmo, que puede ser calculado por una computadora. En algunas modalidades, se administra una cantidad de compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB, con 5 a 10 veces estas dosis semanalmente o a intervalos regulares. En algunas modalidades, se administra una cantidad de conjugado a 10 a 20 veces estas dosis cada dos semanas o a intervalos regulares. En algunas modalidades, una cantidad de compuesto (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IB) con 20 a 40 veces estas dosis se administran en una base mensual o en intervalos regulares. En algunas modalidades, el terminal C de la cadena A de la insulina se puede extender más con un péptido (secuencia de aminoácidos) que incluye 1-20 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el análogo de insulina es una insulina desB30.

En algunas modalidades, Z1a es un aminoácido o un péptido. En al menos algunas modalidades, Z1a incluye (se compone de) 1-50 residuos de aminoácidos, por ejemplo, 1 residuo, 50 residuos o cualquier número intermedio de residuos (como por ejemplo, 10, 15, 25, 30, 42 residuos, etc.). En algunas modalidades, Z1a incluye de 1 a 15 aminoácidos. En al menos algunas modalidades, el péptido Z1a incluye de 1 a 8 aminoácidos. En algunas modalidades, Z1a incluye de 5 a 6 aminoácidos. En algunas modalidades, Z1a comprende al menos un aminoácido independientemente

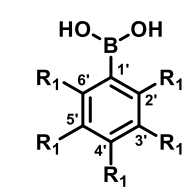
seleccionado de: Alanina (A), Asparagina (N), Glutamina (Q), Treonina (T), Metionina (M), Histidina (H), Cisteína (C), Valina (V), Isoleucina (I), Lisina (K) y Leucina (L), y el resto de los aminoácidos seleccionados cada uno independientemente de cualquiera de los veinte aminoácidos naturales. En algunas modalidades, Z1a puede incluir ácido diaminopropiónico, ácido diaminobutírico, u ornitina. En algunas modalidades, Z1a incluye de 1 a 5 lisinas (K). En algunas modalidades, Z1a incluye de 1 a 3 aminoácidos K. En algunas modalidades, Z1a incluye de 5 a 6 aminoácidos y al menos uno o más aminoácidos son K. En algunas modalidades, Z1a incluye de 5 a 6 aminoácidos y de 1 a 3 aminoácidos son K. En algunas modalidades, Z1a se selecciona de cualquiera de KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, KEY, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, KQQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE,

KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY, sec. con núm. de ident. 75-24014, 24037-24046. En algunas modalidades, Z1a se selecciona de KSNAPQK (sec. con núm. de ident.:24037), KNASPQK (sec. con núm. de ident.:24038), KLWAVK (sec. con núm. de ident.:24039), KGARLK (sec. con núm. de ident.:24040), ADKKTLN (sec. con núm. de ident.:24041), KGSHK (sec. con núm. de ident.:4238), KNSTK (sec. con núm. de ident.:5085), GKNSTK (sec. con núm. de ident.:13989), GKGSHK (sec. con núm. de ident.:13198), GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.:24042), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.:24043), GKGPSK (sec. con núm. de ident.:24044), GKGSKK (sec. con núm. de ident.:24045), y GKKPGKK (sec. con núm. de ident.:24046).

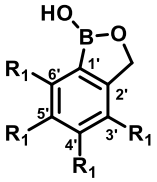
En algunas modalidades, Z1a se adjunta al terminal N y/o terminal C, y/o se inserta en la secuencia de la cadena A o cadena B de la insulina.

Compuestos

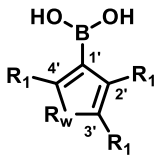
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende al menos dos grupos aromáticos que contienen boro o un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, o derivado isotópico del compuesto, en donde al menos un grupo aromático que contiene boro está unido covalentemente al compuesto y se selecciona de F3-F11, y el otro grupo aromático que contiene boro está unido covalentemente al compuesto y opcionalmente se selecciona de F1-F11 o un ácido borónico,



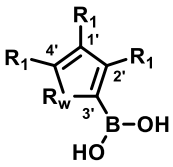
(F1)



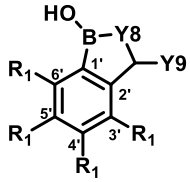
(F2)



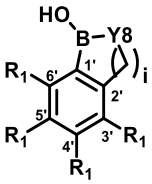
(F3)



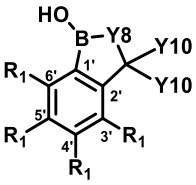
(F4)



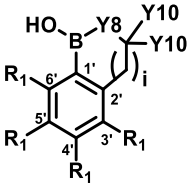
(F5)



(F6)



(F7)

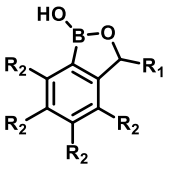


(F8)

(F9)

(F10)

, y



(F11)

;

en donde al menos un R1 en cada uno de F1-F11 se une covalentemente al compuesto, y cada R_1 y R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, $(SO_2)NH$-CH_3, $(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7, en donde para las Fórmulas F3-F4:

R_w es O o S;

para las Fórmulas F5-F10:

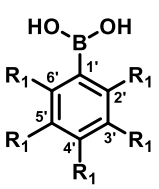
cuando Y8 es O, i es 2, 3, 4, o 5; o

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

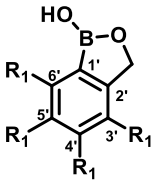
Y9 es H, CH_3 o un grupo alquilo, siempre que, cuando Y8 es O, Y9 sea un CH_3 o un grupo alquilo; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, y OCH_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H.

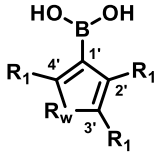
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende al menos un diboronato, en donde el diboronato comprende al menos dos grupos aromáticos que contienen boro, en donde al menos un grupo aromático que contiene boro está unido covalentemente al compuesto y se selecciona de F3-F11, y el otro grupo aromático que contiene boro está unido covalentemente al compuesto y opcionalmente se selecciona de F1-F11 o un ácido borónico,



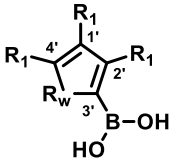
(F1)



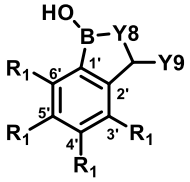
(F2)



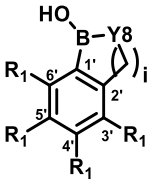
(F3)



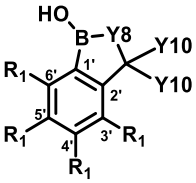
(F4)



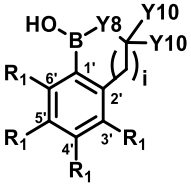
(F5)



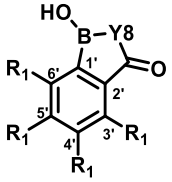
(F6)



(F7)



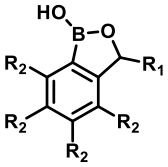
(F8)



(F9)

(F10)

, y



(F11)

;

en donde al menos un R1 en cada uno de F1-F11 se une covalentemente al compuesto, y cada R_1 y R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br,

I, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, $(SO_2)NH$-CH_3, $(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7, en donde para las Fórmulas F3-F4:

R_w es O o S;

para la Fórmula F6:

cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; o i es 2, 3, 4, o 5; y ninguno, uno, o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3 y/o SO_2CF_3; o

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

para las Fórmulas F5 y F7-F10:

cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; o

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

Y9 es CH_3, F, CF_3, CHF_2, o OCH_3; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, CHF_2, y OCH_3 con la condición de que al menos un Y10 no sea H.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos dos grupos aromáticos que contienen boro o un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, o derivado isótopo de este.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto que contiene diboro (p. ej., tiene al menos dos grupos aromáticos que contienen boro como conjugados covalentes). En algunas modalidades, al menos un grupo aromático que contiene boro es F7. En algunas modalidades, al menos un grupo aromático que contiene boro es F7, y cuando Y8 es O, cada Y10 es CH_3. En algunas modalidades, el compuesto que

comprende al menos dos grupos aromáticos que contienen boro comprende X1 y uno o más Z1c, o un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, o un derivado isotópico de este.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende X1 y uno o más Z1c, o un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, o un derivado isotópico de este, en donde: X1 comprende:

(i) NH_2 u OH (por ejemplo, X1 es NH_2 u OH);

(ii) una sustancia farmacológica que comprende una amina;

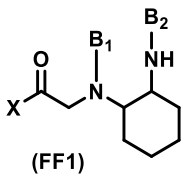
(iii) una sustancia farmacológica que se conjuga covalentemente con un enlazador que contiene amina; o

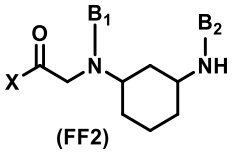
(iv) una amina configurada para conjugarse covalentemente con una sustancia farmacológica;

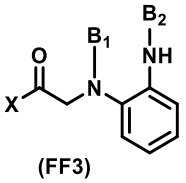
en donde cada Z1c se selecciona independientemente de las Fórmulas FF1-FF231; y en donde cada Z1c se conjuga covalentemente, directa o indirectamente, con una amina en X1 o con OH cuando X1 es OH.

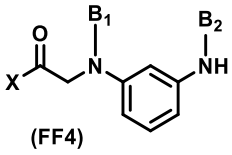
En algunas modalidades, Z1c se selecciona independientemente de las Fórmulas FF1-FF48, Fórmulas FF49-FF88, FF89-FF112, FF113-FF136, FF137-FF160, FF161-FF164, FF165-FF166, FF167-FF192, FF193-FF209, y FF210-FF231, en donde cada Z1c se selecciona independientemente de:

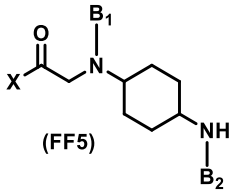
a) Fórmulas FF1-FF48, en donde las Fórmulas FF1-FF48 son:

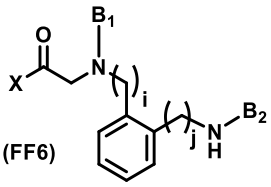

(FF1)

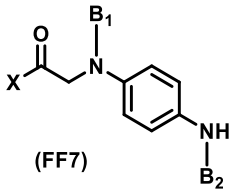

(FF2)

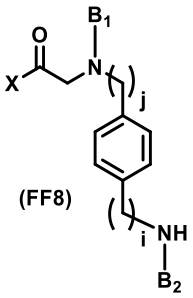

(FF3)

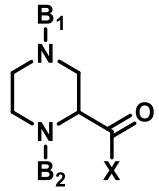

(FF4)

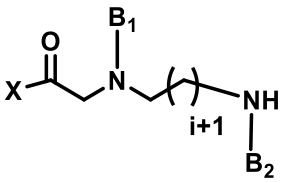

(FF5)

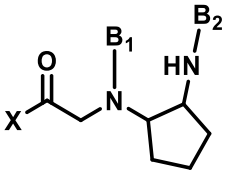

(FF6)

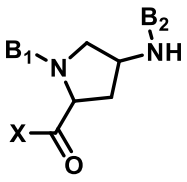

(FF7)

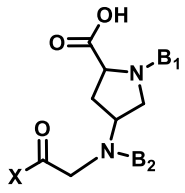

(FF8)

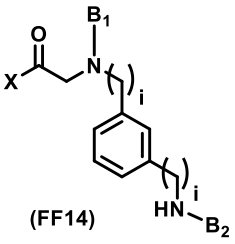

(FF9)

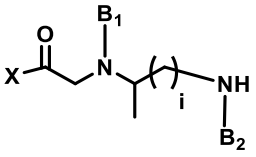

(FF10)

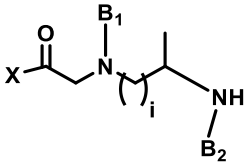

(FF11)

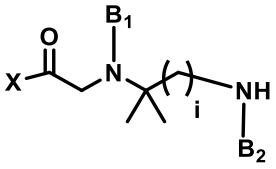

(FF12)

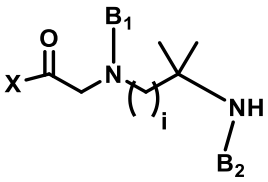

(FF13)

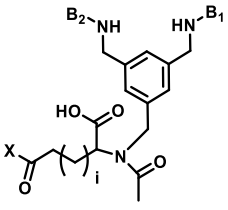

(FF14)

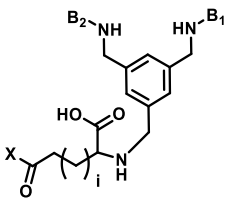

(FF15)

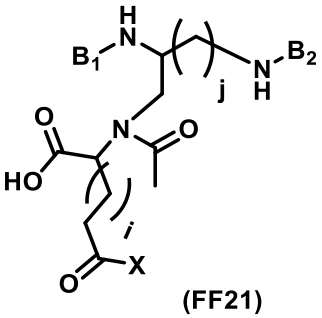

(FF16)


(FF17)

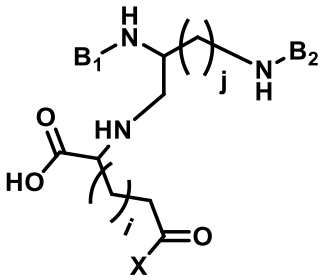

(FF18)


(FF19)

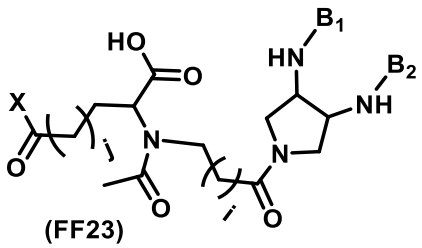

(FF20)



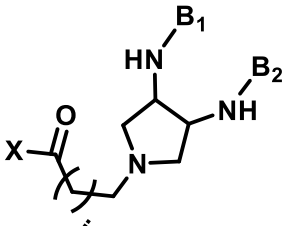
(FF21)



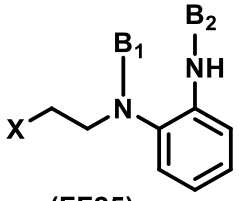
(FF22)



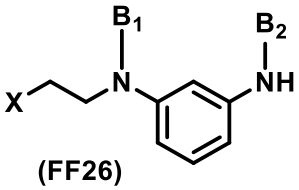
(FF23)



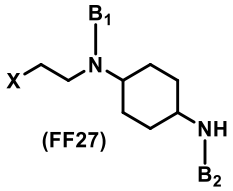
(FF24)



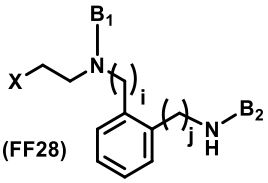
(FF25)



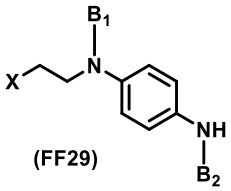
(FF26)



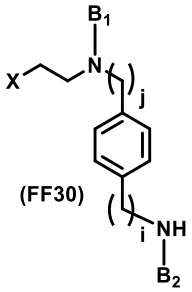
(FF27)



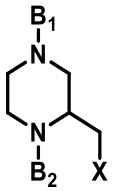
(FF28)



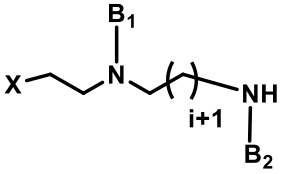
(FF29)



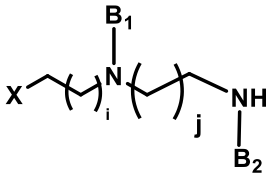
(FF30)



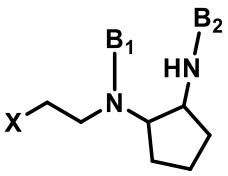
(FF31)



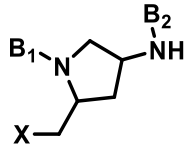
(FF32)



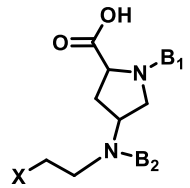
(FF33)



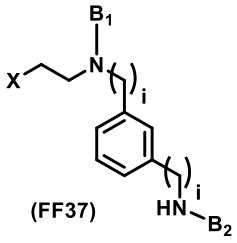
(FF34)



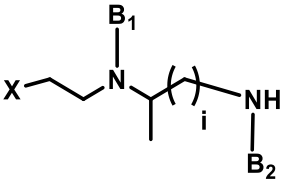
(FF35)



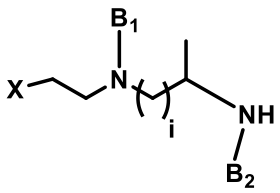
(FF36)

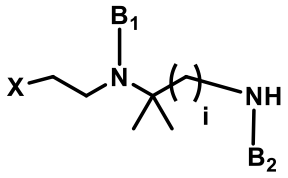


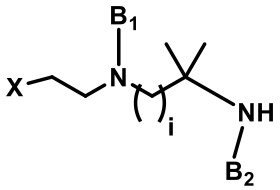
(FF37)

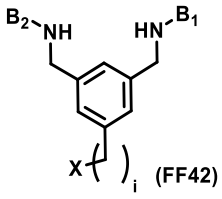


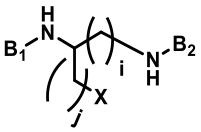
(FF38)

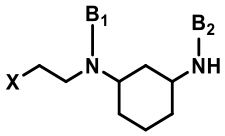

(FF39)

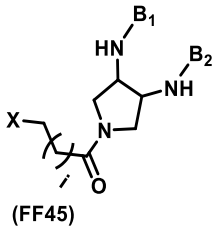

(FF40)

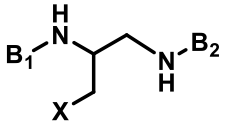

(FF41)

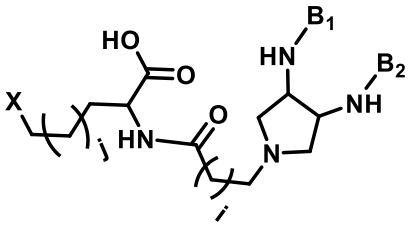

(FF42)


(FF43)

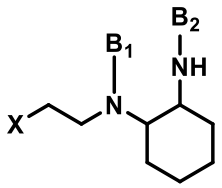

(FF44)


(FF45)


(FF46)


(FF47)

y

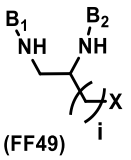

(FF48) ;

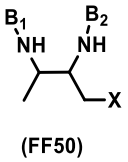
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

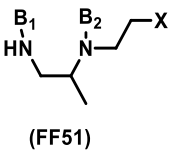
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

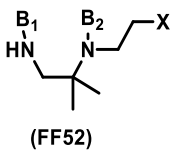
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

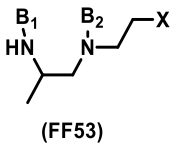
b) Fórmulas FF49-FF88, en donde las Fórmulas FF49-FF88 son:

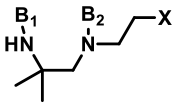

(FF49)


(FF50)

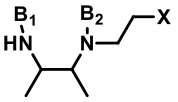

(FF51)


(FF52)

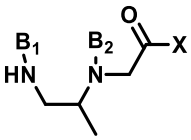

(FF53)



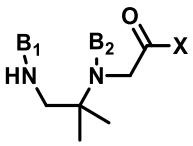
(FF54)



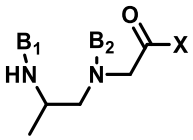
(FF55)



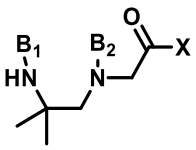
(FF56)



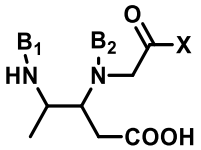
(FF57)



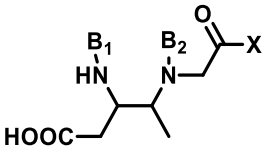
(FF58)



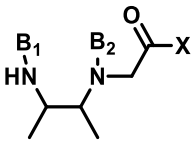
(FF59)



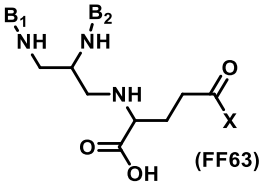
(FF60)



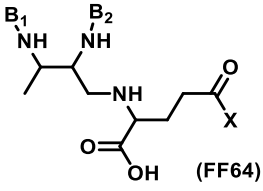
(FF61)



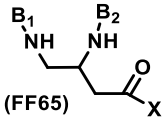
(FF62)



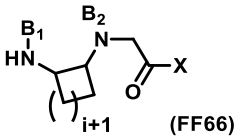
(FF63)



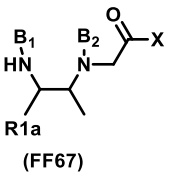
(FF64)



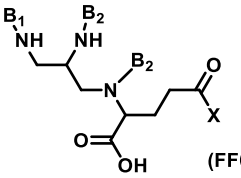
(FF65)



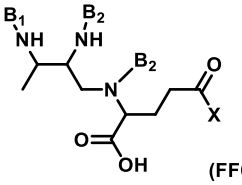
(FF66)



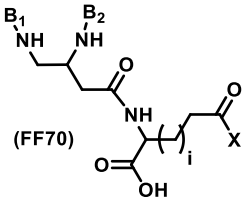
(FF67)



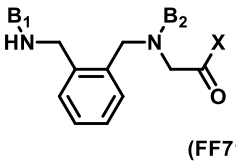
(FF68)



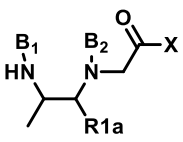
(FF69)



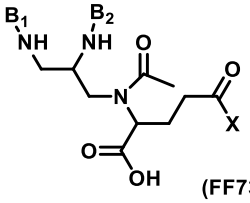
(FF70)



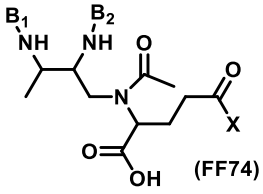
(FF71)



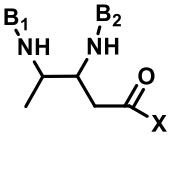
(FF72)



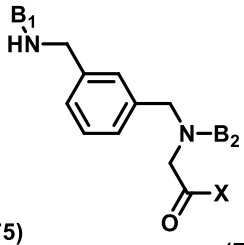
(FF73)



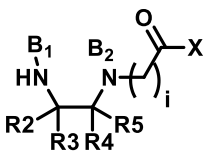
(FF74)



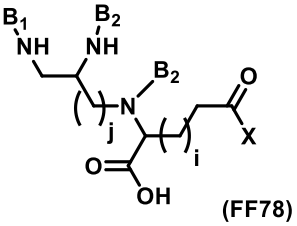
(FF75)



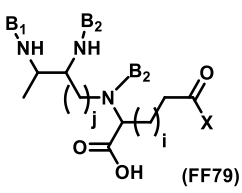
(FF76)

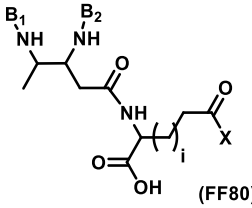


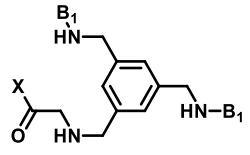
(FF77)

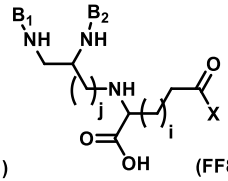


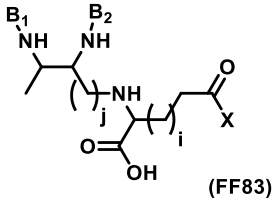
(FF78)

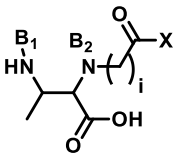

(FF79)

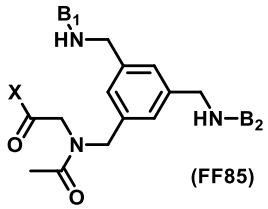

(FF80)

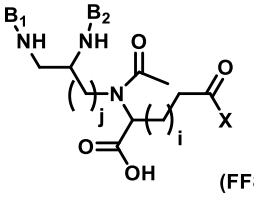

(FF81)

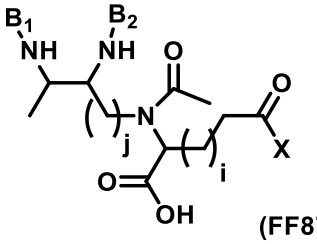

(FF82)

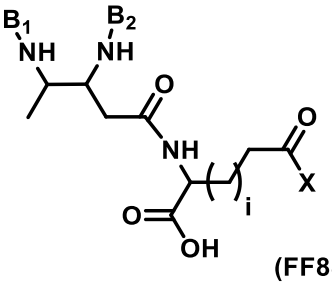

(FF83)


(FF84)


(FF85)


(FF86)


(FF87) y

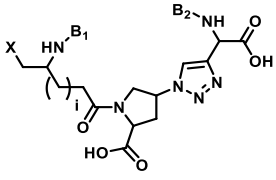

(FF88);

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

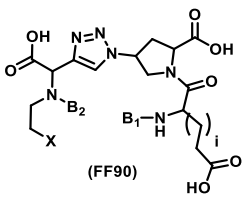
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R1a se selecciona de COOH, CH_3, H y OH; R2, R3, R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de CH_3, H, OH, y COOH, y al menos uno de R2, R3, R4 y R5 es CH_3 u OH; y B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro.

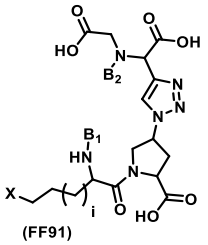
c) Fórmulas FF89-FF112, en donde las Fórmulas FF89-FF112 son:



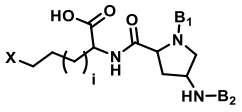
(FF89)



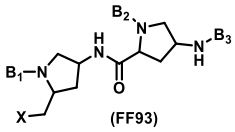
(FF90)



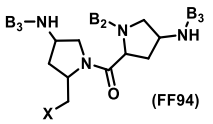
(FF91)



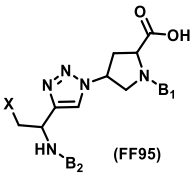
(FF92)



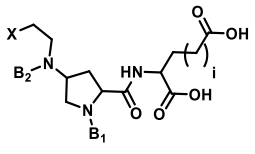
(FF93)



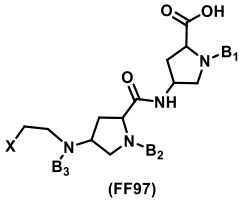
(FF94)



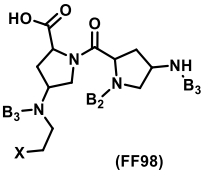
(FF95)



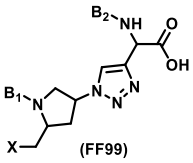
(FF96)



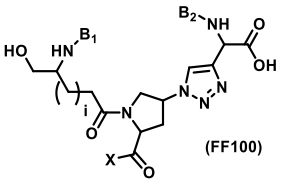
(FF97)



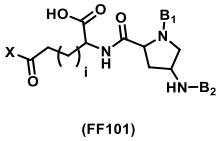
(FF98)



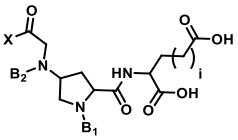
(FF99)



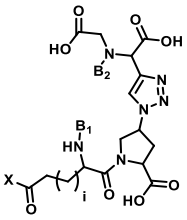
(FF100)



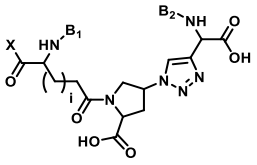
(FF101)



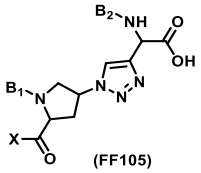
(FF102)



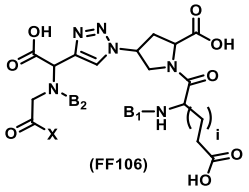
(FF103)



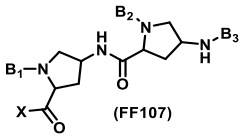
(FF104)



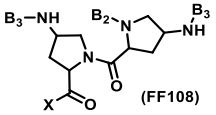
(FF105)



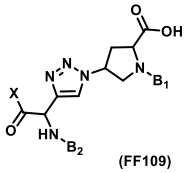
(FF106)



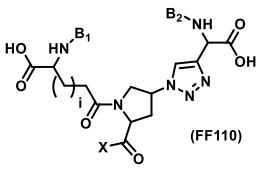
(FF107)



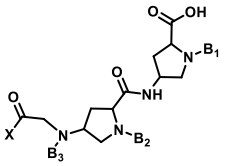
(FF108)



(FF109)

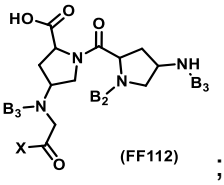


(FF110)



(FF111)

y



(FF112)

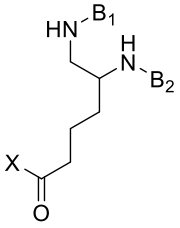
;

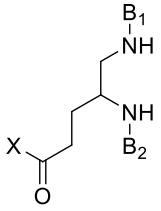
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

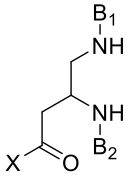
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

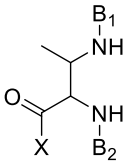
B_1, B_2 y B_3, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro, un derivado de ácido carboxílico o un H, en donde en cada estructura FF89-FF112 que contiene grupos B1, B2 y B3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente un grupo aromático que contiene boro;

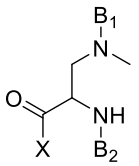
d) Fórmulas FF113-FF136, en donde las Fórmulas FF113-FF136 son:

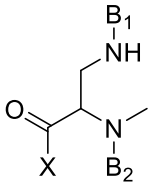

(FF113)

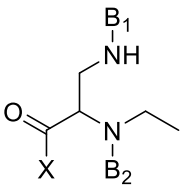

(FF114)

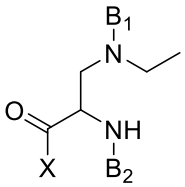

(FF115)

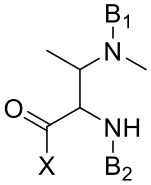

(FF116)

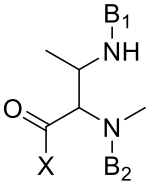

(FF117)

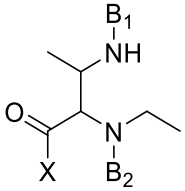

(FF118)

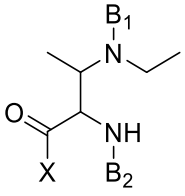

(FF119)

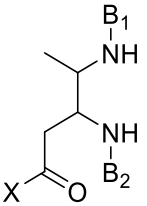

(FF120)

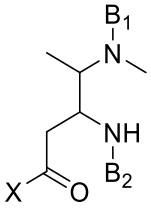

(FF121)

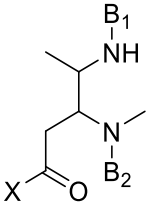

(FF122)

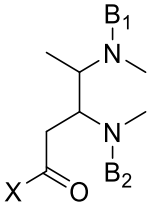

(FF123)

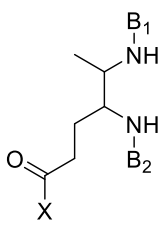

(FF124)


(FF125)

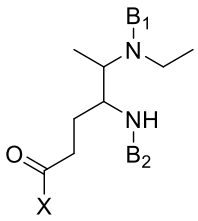

(FF126)


(FF127)

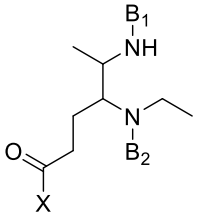

(FF128)



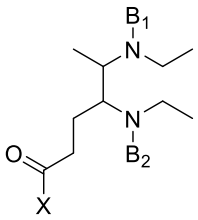
(FF129)



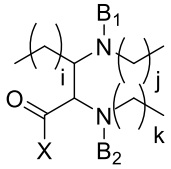
(FF130)



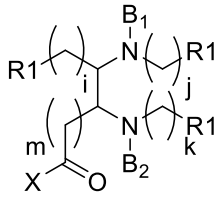
(FF131)



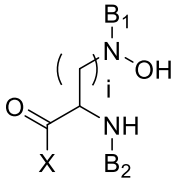
(FF132)



(FF133)

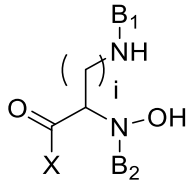


(FF134)



(FF135)

y



(FF136) ;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

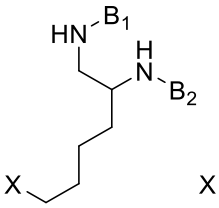
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

en donde i+j+k+m es mayor que 0;

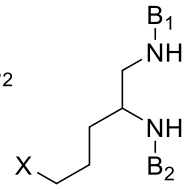
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

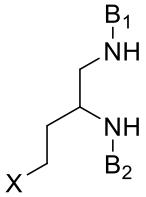
e) Fórmulas FF137-FF160, en donde las Fórmulas FF137-FF160 son:



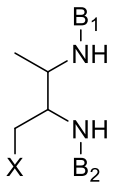
(FF137)



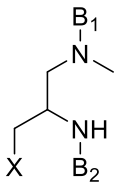
(FF138)



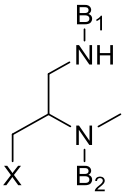
(FF139)



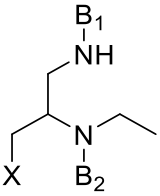
(FF140)



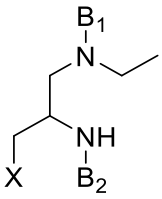
(FF141)



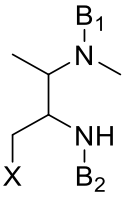
(FF142)



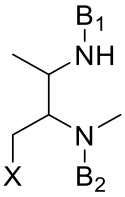
(FF143)



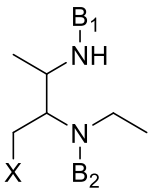
(FF144)



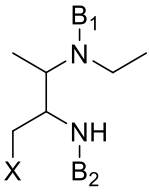
(FF145)



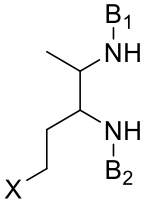
(FF146)



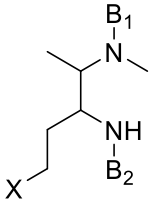
(FF147)



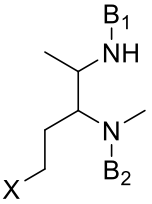
(FF148)



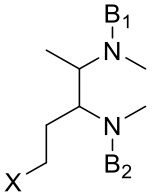
(FF149)



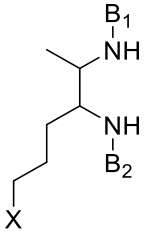
(FF150)



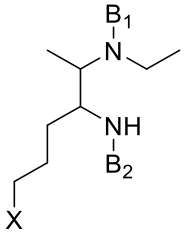
(FF151)



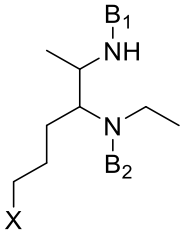
(FF152)



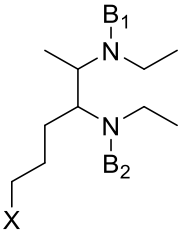
(FF153)



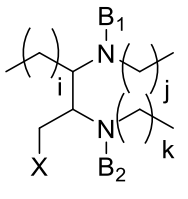
(FF154)



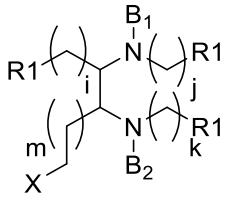
(FF155)



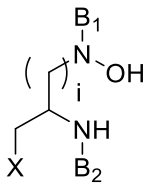
(FF156)



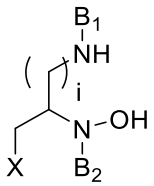
(FF157)



(FF158)



(FF159) y



(FF160) ;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

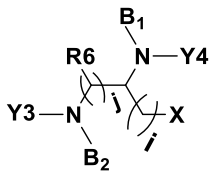
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

en donde i+j+k+m es mayor que 0;

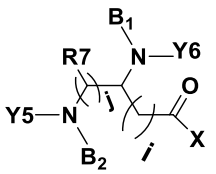
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro. En una modalidad, B_1 y B_2 pueden ser idénticos o diferentes;

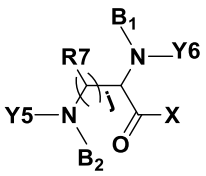
f) Fórmulas FF161-FF164, en donde las Fórmulas FF161-FF164 son:



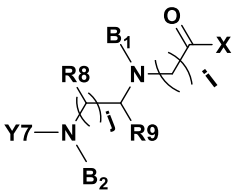
(FF161)



(FF162)



(FF163)



(FF164)

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4 o 5 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 5);

j es 1, 2, 3, 4 o 5 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 5);

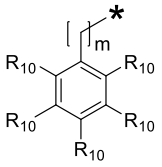
cada R6, R7, R8, y R9 para diferentes valores de j se selecciona independientemente de H, CF_3, CH_3, CHF_2 y $(CH_2)_mCH_3$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5;

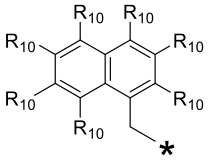
Y3, Y4, Y5, Y6 e Y7 se seleccionan cada uno independientemente de H, CH_2-X4 y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

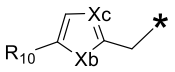
en donde X4 se selecciona de -COOH, $-(CH_2)_mCOOH$, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada X4 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; en donde m es 1, 2, 3, 4, o 5;

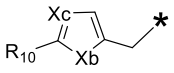
en donde al menos uno de Y5, Y6 e Y7 en las Fórmulas FF162 y FF163 no es H y al menos uno de Y7, R8 y R9 en FF164 no es H; y

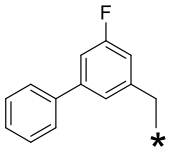
en donde las Fórmulas IV-1 a IV-135 son:

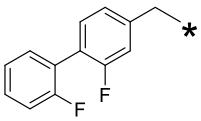

(IV-1)

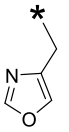

(IV-2)

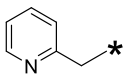

(IV-3)

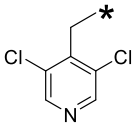

(IV-4)

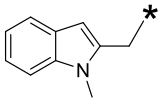

(IV-5)

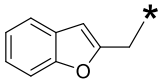

(IV-6)

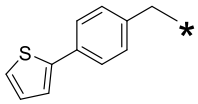

(IV-7)

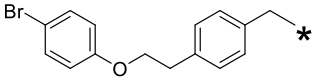

(IV-8)

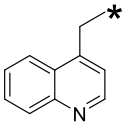

(IV-9)

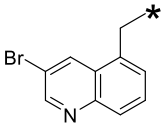

(IV-10)

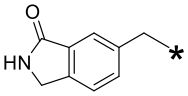

(IV-11)

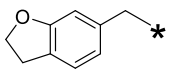

(IV-12)

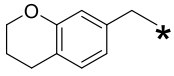

(IV-13)

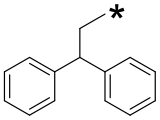

(IV-14)

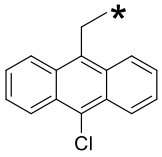

(IV-15)

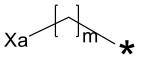

(IV-16)

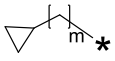

(IV-17)

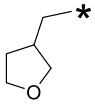

(IV-18)

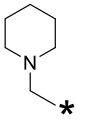

(IV-19)


(IV-20)


(IV-21)

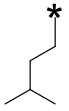

(IV-22)

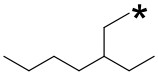

(IV-23)

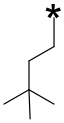

(IV-24)

(IV-25)

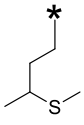
(IV-26)

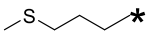

(IV-27)

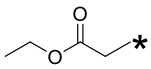

(IV-28)

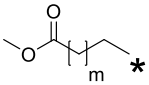

(IV-29)

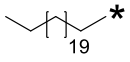
(IV-30)

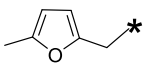

(IV-31)

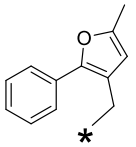

(IV-32)

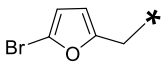

(IV-33)

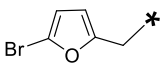

(IV-34)

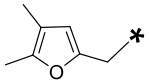

(IV-35)

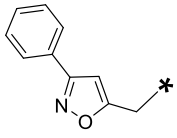

(IV-36)

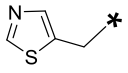

(IV-37)

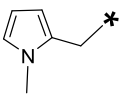

(IV-38)

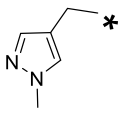

(IV-39)

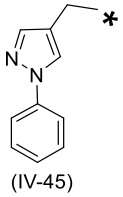

(IV-40)

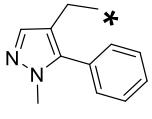

(IV-41)

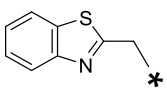

(IV-42)

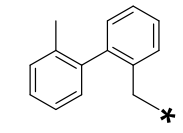

(IV-43)


(IV-44)

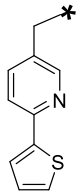

(IV-45)


(IV-46)

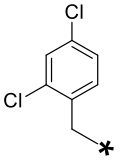

(IV-47)



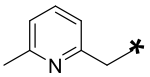
(IV-48)



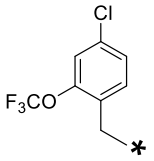
(IV-49)



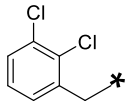
(IV-50)



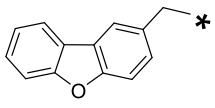
(IV-51)



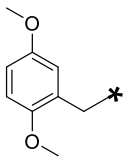
(IV-52)



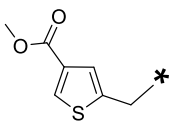
(IV-53)



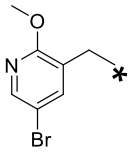
(IV-54)



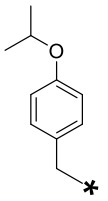
(IV-55)



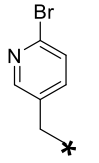
(IV-56)



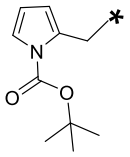
(IV-57)



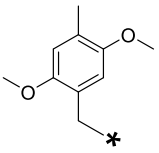
(IV-58)



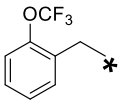
(IV-59)



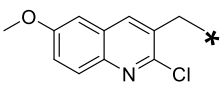
(IV-60)



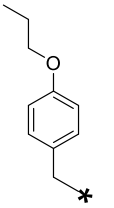
(IV-61)



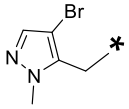
(IV-62)



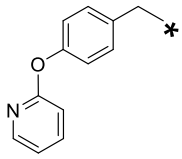
(IV-63)



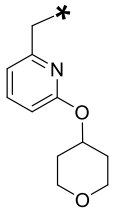
(IV-64)



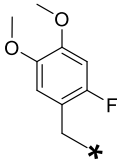
(IV-65)



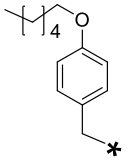
(IV-66)



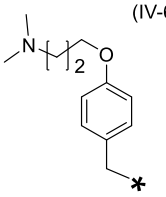
(IV-67)



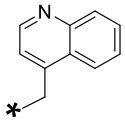
(IV-68)



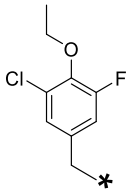
(IV-69)



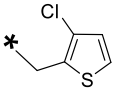
(IV-70)



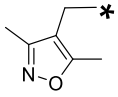
(IV-71)



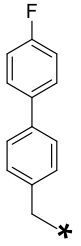
(IV-72)



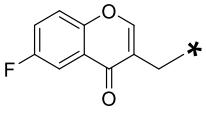
(IV-73)



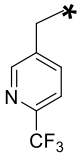
(IV-74)



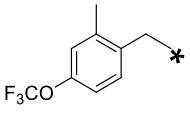
(IV-75)



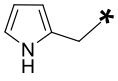
(IV-76)



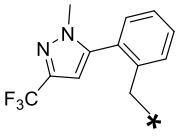
(IV-77)



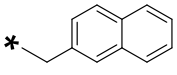
(IV-78)



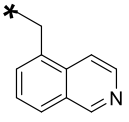
(IV-79)



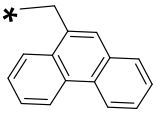
(IV-80)



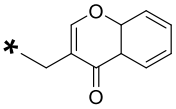
(IV-81)



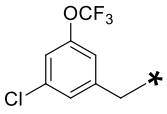
(IV-82)



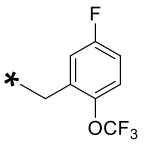
(IV-83)



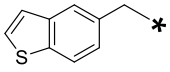
(IV-84)



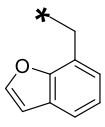
(IV-85)



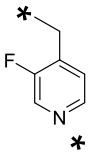
(IV-86)



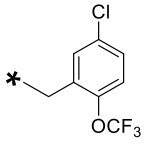
(IV-87)



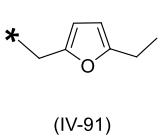
(IV-88)

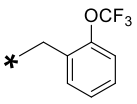


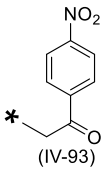
(IV-89)

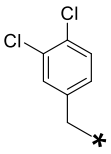


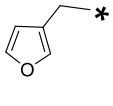
(IV-90)

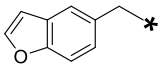

(IV-91)

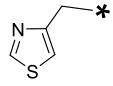

(IV-92)

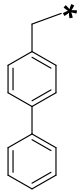

(IV-93)

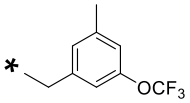

(IV-94)

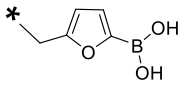

(IV-95)

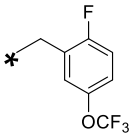

(IV-96)

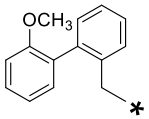

(IV-97)

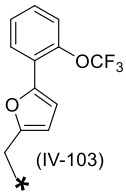

(IV-98)

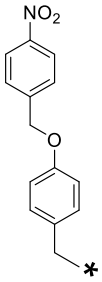

(IV-99)

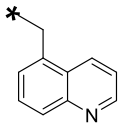

(IV-100)

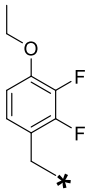

(IV-101)

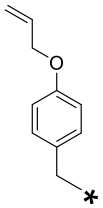

(IV-102)

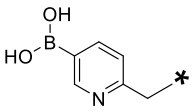

(IV-103)

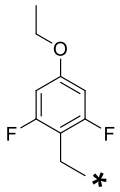

(IV-104)

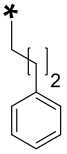

(IV-105)

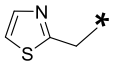

(IV-106)

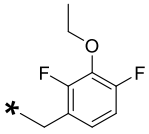

(IV-107)

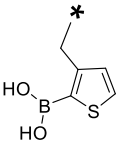

(IV-108)

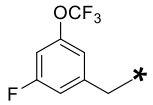

(IV-109)

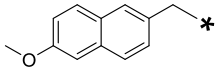

(IV-110)

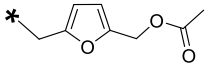

(IV-111)

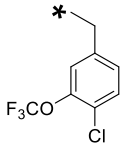

(IV-112)

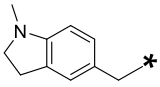

(IV-113)

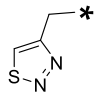

(IV-114)

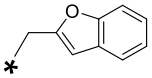

(IV-115)

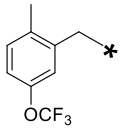

(IV-116)

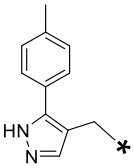

(IV-117)

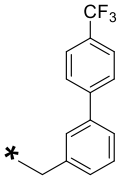

(IV-118)

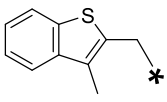

(IV-119)

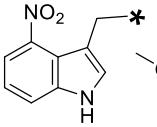

(IV-120)

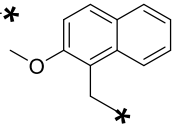

(IV-121)

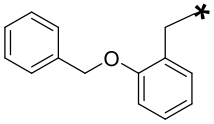

(IV-122)

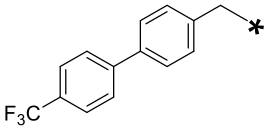

(IV-123)

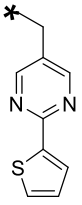

(IV-124)

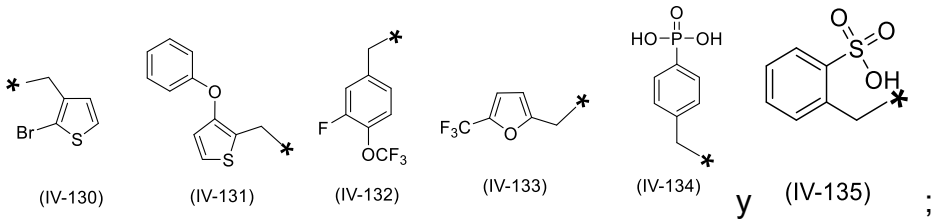

(IV-125)


(IV-126)


(IV-127)


(IV-128)


(IV-129)



(IV-130) (IV-131) (IV-132) (IV-133) (IV-134) y (IV-135) ;

en donde Xa representa CH=O, CHF_2, CF_3, CH_2SH, COOH, CH_2OH, CH_2NO_2, CH_2NH_2, CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH((CH_2)_3\ CH_3)_2$, o $CH(CH_2\ CH_3)_2$;

Xb representa O, NH, CH_2, o S;

Xc representa CH o N;

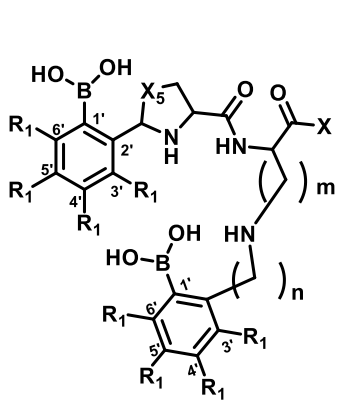
cada R_{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH=O, OH, COOH, y $(CH_2)_nCH_3$,

m es 1, 2, 3, 4, o 5; y n es 1, 2, 3, 4, o 5;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

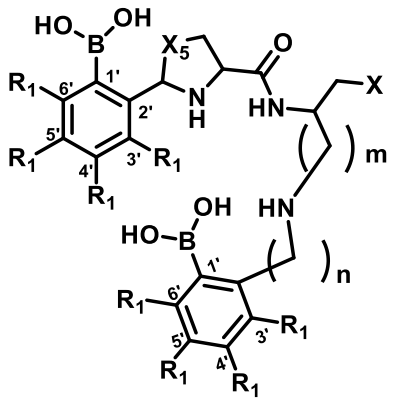
* en las Fórmulas IV-1 a IV-135 representa el punto de unión a las Fórmulas FF161-164 correspondientes;

g) Fórmulas FF165-FF166, en donde las Fórmulas FF165-FF166 son:



(FF165)

y



(FF166)

;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

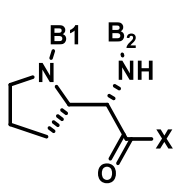
m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

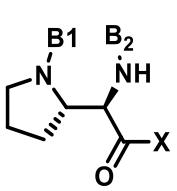
X5 es S, O, o NH; y

cada R_1 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH$ CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

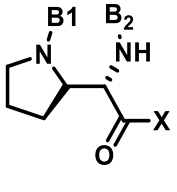
h) Fórmulas FF167-FF192, en donde las Fórmulas FF167-FF192 son:



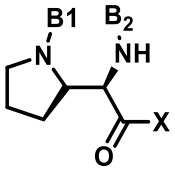
(FF167)



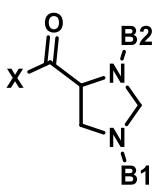
(FF168)



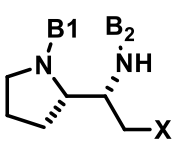
(FF169)

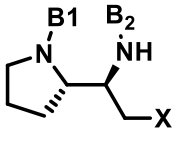


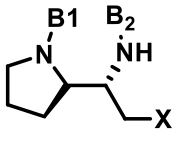
(FF170)

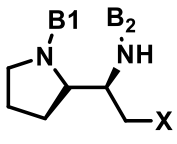


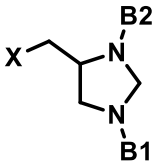
(FF171)

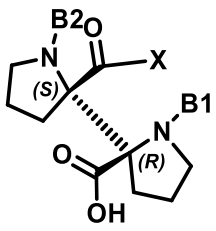

(FF172)

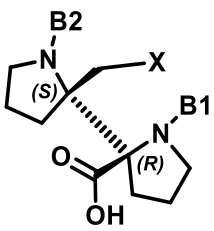

(FF173)

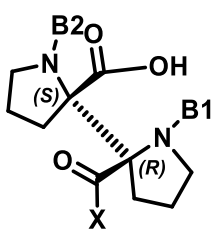

(FF174)

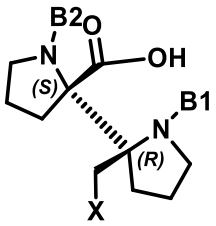

(FF175)

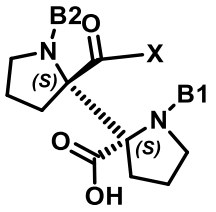

(FF176)

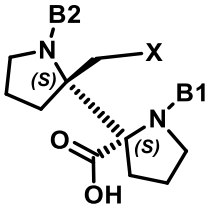

(FF177)

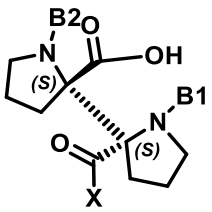

(FF178)

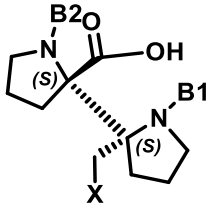

(FF179)

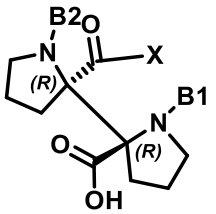

(FF180)

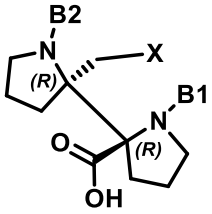

(FF181)

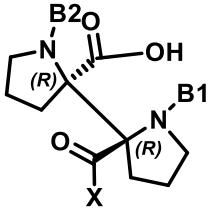

(FF182)

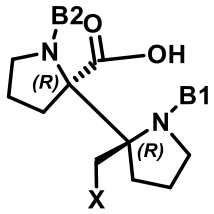

(FF183)

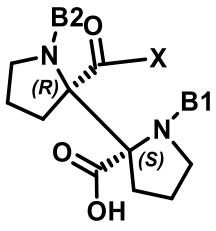

(FF184)

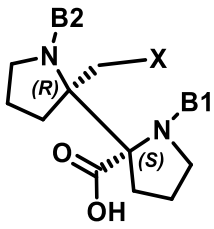

(FF185)

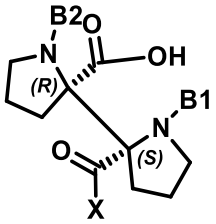

(FF186)

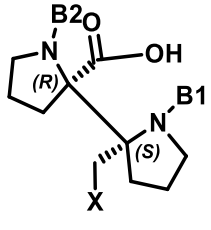

(FF187)


(FF188)


(FF189)


(FF190)


(FF191)

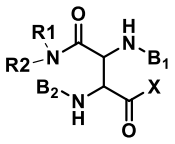

(FF192)

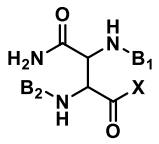
y ;

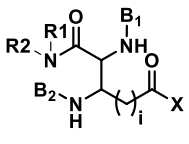
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH; y

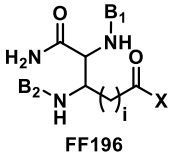
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

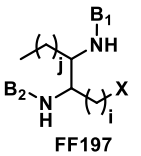
i) Fórmulas FF193-FF209, en donde las Fórmulas FF193-FF209 son:

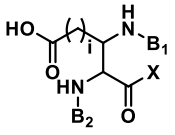

FF193

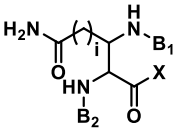

FF194

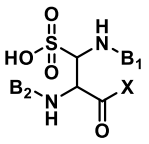

FF195

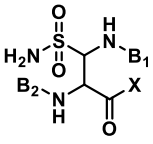

FF196

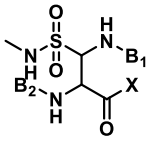

FF197

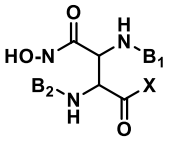

FF198

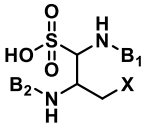

FF199

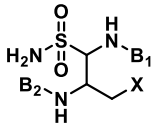

FF200

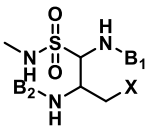

FF201

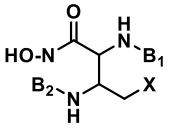

FF202

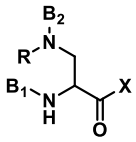

FF203

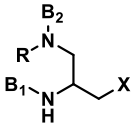

FF204


FF205


FF206


FF207


FF208


FF209

;

en donde R en FF208 y FF209 es un alquilo, arilo o haluro que se conjuga covalentemente a través de al menos un grupo CH_2 con el grupo amino en la cadena lateral de FF208 o FF209,

R1 y R2 se seleccionan independientemente de H, CH3, alquilo, y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

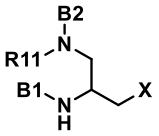
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH; y

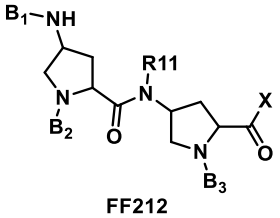
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

j) Fórmulas FF210-FF224, en donde las Fórmulas FF210-FF224 son:

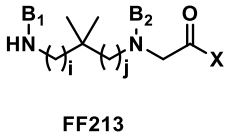
FF210



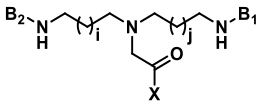
FF211



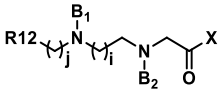
FF212



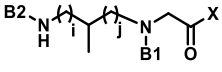
FF213



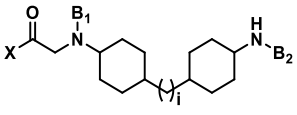
FF214



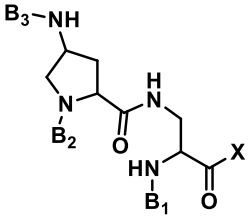
FF215



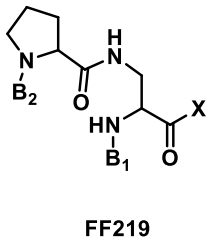
FF216



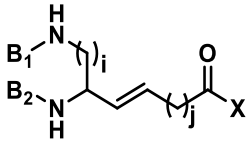
FF217



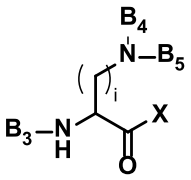
FF218



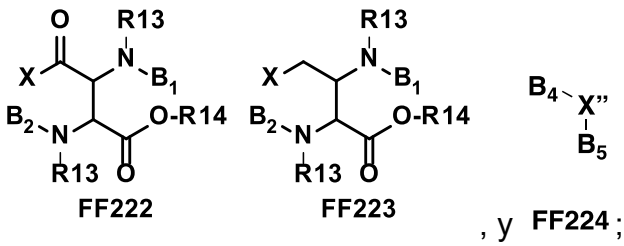
FF219



FF220



FF221



, y **FF224**;

en donde R11 en FF210 a FF212 se selecciona de las Fórmulas IV-1 a IV-135 y R12 se selecciona de una amina, un hidroxilo, un alquilo, y un grupo haluro;

en donde cada R13 se selecciona independientemente de H, CH_3, alquilo, arilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135; R14 se selecciona de H, CH_3, alquilo, arilo y heteroarilo;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

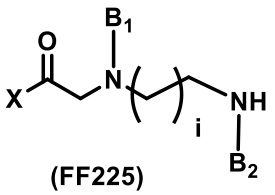
X'' representa un punto de unión covalente a una amina --N en el compuesto, en donde -- representa un enlace covalente único a un grupo CH_2 o CH en el compuesto;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

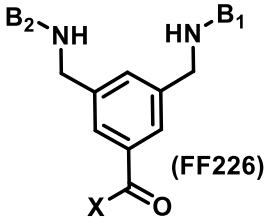
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada uno de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6 representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde en cada estructura FF que contiene grupos B_1, B_2 y B_3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

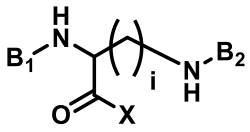
k) Fórmulas FF225-FF231, en donde las Fórmulas FF225-FF231 son:



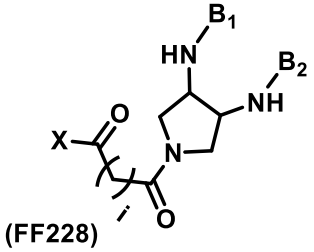
(FF225)



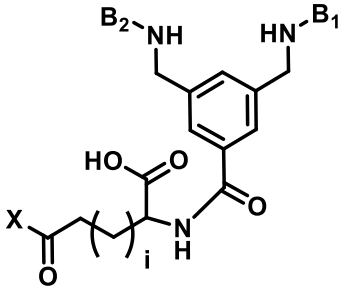
(FF226)



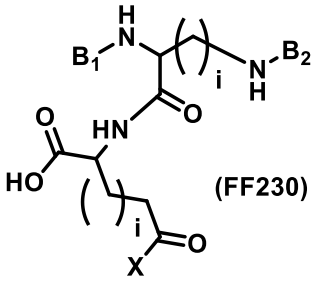
(FF227)



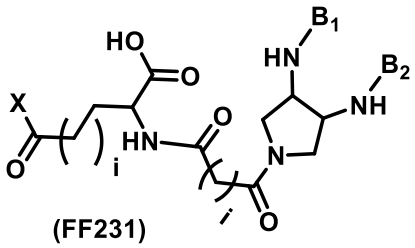
(FF228)



(FF229)



(FF230)



(FF231)

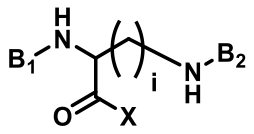
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

en donde al menos una amina primaria o secundaria en FF1-FF223 y FF225-231 se conjuga covalentemente con B_6.

En algunas modalidades, cada uno de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6 representa independientemente los grupos aromáticos que contienen boro, en donde en cada estructura FF que contiene grupos B_1, B_2 y B_3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente los grupos aromáticos que contienen boro.



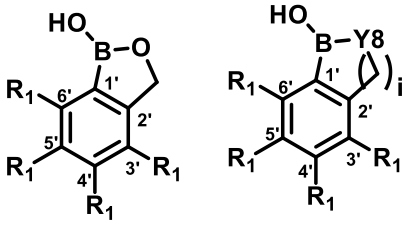
(FF227)

En algunas modalidades, al menos un Z1c es . En algunas modalidades, al menos un Z1c es FF227 e i es 1.

En algunas modalidades, el al menos uno Z1c se selecciona de FF12-FF35, FF104-FF117, FF180-FF193, y FF196-FF205. En algunas modalidades, Z1c se selecciona de FF12, FF116, FF193, y FF203.

En algunas modalidades, B_1 y B_2 en las Fórmulas FF225-FF231 no son un ácido borónico, o un grupo que contiene boro aromático F2 o F6,

en donde las Fórmulas F2 y F6 son:



(F2) y (F6) ;

R_1 en la posición 5’ representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

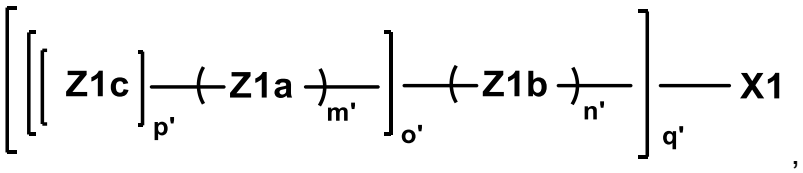
cero, uno o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3, y/o SO_2CF_3, y cada R_1 restante representa H;

Y8 es O; y

i es 1.

En algunas modalidades, el grupo aromático que contiene boro no es un grupo aromático que contiene boro como se describe en la solicitud de patente PCT/US 2020/058641 (presentada el 27 de marzo de 2020) como la Fórmula R1a, Fórmula R1b, Fórmula R1c, Fórmula R2a, Fórmula R2b, y Fórmula R2c; cuya descripción se incorpora expresamente en la presente como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o un conjugado molecular representado por la Fórmula I, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de este:



(Fórmula I)

en donde X1 comprende:

(i) NH_2 u OH (por ejemplo, X1 es NH_2 u OH),

(ii) una sustancia farmacológica polipeptídica que comprende una amina,

(iii) una sustancia farmacológica polipeptídica que se conjuga covalentemente con un enlazador que contiene amina, o

(iv) una amina configurada para conjugarse covalentemente con una sustancia farmacológica polipeptídica;

cada Z1c se selecciona independientemente de las Fórmulas FF1-FF231; cada Z1a comprende independientemente de 1 a 50 aminoácidos conectados entre sí mediante enlaces amida o peptídicos; cada Z1b es independientemente un enlazador de molécula pequeña; cada m' es independientemente 0 o 1; cada n' es independientemente 0 o un número entero positivo; cada o' es independientemente un número entero de 1 o mayor; cada p' es un número entero positivo; y q' es un número entero positivo de al menos 1 y no más de dos veces la cantidad total de grupos amina en X1, en donde, cuando cualquiera de n', o', p', o q' es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b, y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes; en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1; y en donde, opcionalmente, el conjugado molecular puede comprender uno o más isótopos en cualquier posición del conjugado molecular de la Fórmula I.

En al menos algunas modalidades, X1 comprende una de las siguientes:

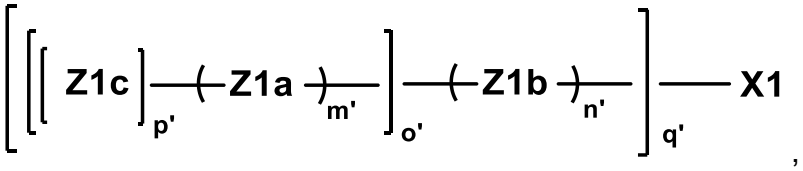
(i) NH_2 u OH (por ejemplo, X1 es NH_2 u OH),

(ii) una sustancia farmacológica polipeptídica que comprende una amina,

(iii) una sustancia farmacológica polipeptídica que se conjuga covalentemente con un enlazador que contiene amina, o

(iv) una amina configurada para conjugarse covalentemente con una sustancia farmacológica polipeptídica.

En algunas modalidades, el compuesto es un conjugado molecular representado por la Fórmula I, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico:



(Fórmula I)

en donde:

X1 es NH_2 u OH; o

X1 comprende:

i. una sustancia farmacológica polipeptídica que comprende una amina;

ii. una sustancia farmacológica polipeptídica conjugada covalentemente con un enlazador que contiene amina; o

iii. una amina configurada para conjugarse covalentemente con una sustancia farmacológica polipeptídica;

cada Z1c se selecciona independientemente de las Fórmulas FF1-FF231;

cada Z1a comprende independientemente de 1 a 50 aminoácidos conectados entre sí mediante enlaces amida o peptídicos; cada Z1b es independientemente un enlazador de molécula pequeña;

cada m’ es independientemente 0 o 1;

cada n' es independientemente 0 o un número entero positivo;

cada o’ es independientemente un número entero mayor o igual a 1;

cada p’ es un número entero positivo; y

q’ es un número entero positivo de al menos 1 y no más de dos veces la cantidad total de grupos amina en X1, en donde, cuando cualquiera de n’, o’, p’ o q’ es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes; en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1; y en donde opcionalmente el conjugado molecular puede comprender uno o más isótopos en cualquier posición del conjugado molecular de la Fórmula I. En algunas modalidades, el compuesto está adicionalmente conjugado covalentemente como se describe por la Fórmula I, y/o en donde una o más aminas están cada una independientemente acetiladas y/o independientemente alquiladas.

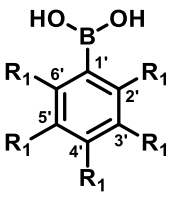
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I se conjuga covalentemente con B_1 mediante un enlace covalente X-B_1, en donde X es un grupo amino en la Fórmula I.

En algunas modalidades, X1 comprende una sustancia farmacológica polipeptídica y la conjugación covalente con X1 es con un grupo o grupos amino en uno o más residuos de lisina y/o con los grupos amino terminales N en X1.

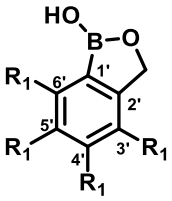
En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos uno de B_1, B_2 y B_3 seleccionados independientemente de las Fórmulas F1-F11 o en donde el compuesto

comprende al menos uno de B_4, B_5 y B_6 seleccionados independientemente de las Fórmulas F1-F11,

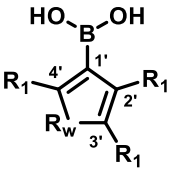
en donde las Fórmulas F1-F11 son:



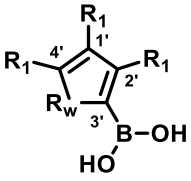
(F1)



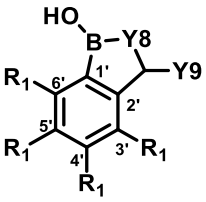
(F2)



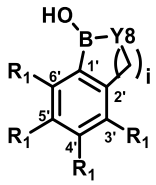
(F3)



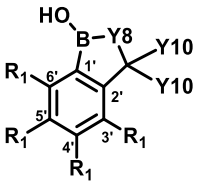
(F4)



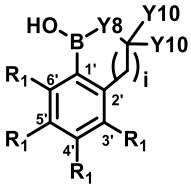
(F5)



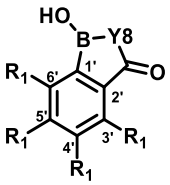
(F6)



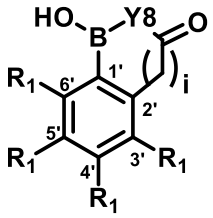
(F7)



(F8)

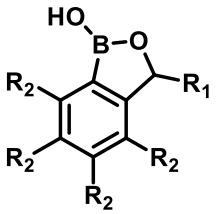


(F9)



(F10)

, y



(F11)

;

en donde para B_1, B_2 y B_3:

un R_1 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c o al compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde,

para las Fórmulas F3-F4:

R_w es O o S;

para las Fórmulas F5-F10:

cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; o

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H; e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

Y9 es H, CH_3 o un grupo alquilo, siempre que, cuando Y8 es O, Y9 sea un CH_3 o un grupo alquilo; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, y OCH_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H.

En algunas modalidades, para las Fórmulas F5-F10:

cuando Y8 es O, i es 2, 3, 4, o 5; o

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H; e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

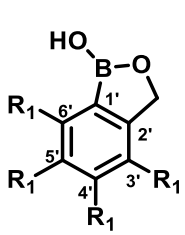
Y9 es H, CH_3 o un grupo alquilo, siempre que, cuando Y8 es O, Y9 sea un CH_3 o un grupo alquilo; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, y OCH_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H.

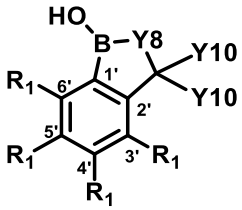
En al menos algunas modalidades, B_1, B_2 y B_3 pueden ser idénticos o diferentes. Si B_1, B_2 y B_3 están todos presentes en un compuesto de la presente descripción, entonces cada uno es independientemente un grupo aromático que contiene boro, un derivado de ácido carboxílico, o un H, en donde en cada estructura FF (es decir, FF1 a FF231) que contiene grupos B_1, B_2 y B_3, al menos dos de B1, B2 y B3 sean independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un grupo seleccionado de B_1, B_2, B_3 B_4, B_5 y B_6, cada uno independientemente seleccionado de las Fórmulas F2, F7, F8, y F11,

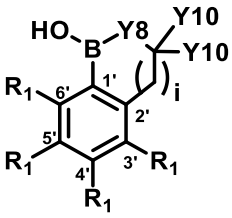
en donde las Fórmulas F2, F7, F8, y F11 son:



(F2)

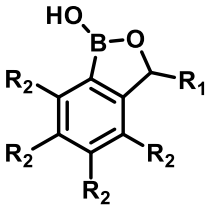


(F7)



(F8)

, y



(F11)

;

en donde para B_1, B_2 y B_3:

un R_1 representa (C=O)---* o $(CH_2)_m$(C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c o al compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

en donde para la Fórmula F7:

Y8 es O o NR, en donde R es un grupo alquilo o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de CH_3, F, CF_3, y OCH_3;

en donde para la Fórmula F8:

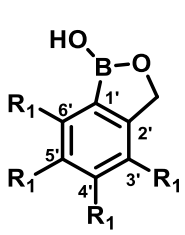
cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

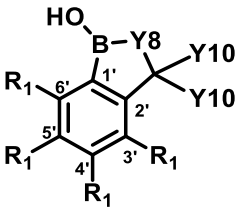
cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, y OCH_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto.

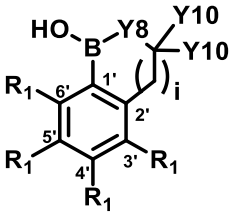
En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un grupo seleccionado de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 and B_6, cada uno independientemente seleccionado de:



(F2)

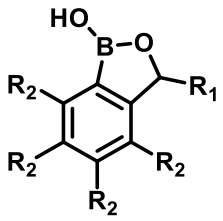


(F7)



(F8)

, y



(F11)

;

en donde para B_1, B_2 y B_3:

un R_1 representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c o al compuesto; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para la Fórmula F7:

Y8 es O; y

cada Y10 se selecciona independientemente de CH_3, F, y CF_3;

en donde para la Fórmula F8:

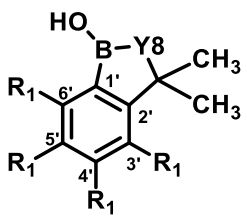
Y8 es O;

i es 1, 2, 3, 4 o 5; y

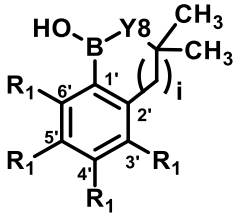
cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un grupo seleccionado de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 and B_6, cada uno independientemente seleccionado de:

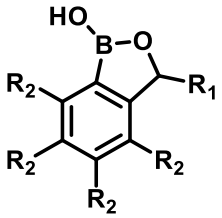


(F7A)



(F8A)

, y



(F11)

;

en donde para B_1, B_2 y B_3:

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c o al compuesto; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3,

$O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para las Fórmulas F7A y F8A:

Y8 es O; y

i es 1, 2, 3, 4 o 5; y

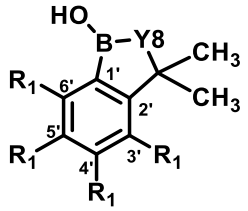
--- representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto.

En algunas modalidades, para las Fórmulas F7A y F8A:

Y8 es O; y

i es 2, 3, 4, o 5.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un grupo seleccionado de B_1, B_2 B_3, B_4, B_5 y B_6, en donde cada B_1, B_2 B_3, B_4, B_5 y B_6 es la Fórmula F7A,



(F7A) ,

en donde para B_1, B_2 y B_3:

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c o al compuesto; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3,

$O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

Y8 es O; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c o al compuesto.

En algunas modalidades, al menos un Z1c se conjuga covalentemente indirectamente mediante un enlazador a una amina de X1 o a NH_2 cuando X1 es NH_2 o a OH cuando X1 es OH o a una amina de Z1a,

en donde el enlazador se representa por la Fórmula $(X'')_{n1}$, en donde

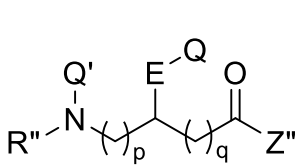
cada n1 se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4, y 5, y

cada X'' se selecciona independientemente de:

i. un aminoácido L o D, en donde un grupo funcional amina del aminoácido L o D se conjuga covalentemente, directa o indirectamente, con Z1c y un grupo funcional ácido del aminoácido L o D se conjuga, directa o indirectamente, a X1 o a Z1a; y

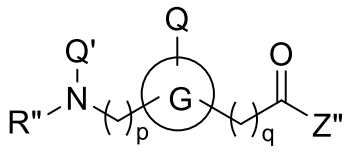
ii. las Fórmulas FL(IA), FL(IB), FL69 y FL70;

en donde las Fórmulas FL(IA) y FL(IB) son:



FL(IA)

,



FL(IB)

, y estereoisómeros de este;

en donde:

G se selecciona de un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heteroarilo, y un grupo arilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxi, amino, halógeno, cicloalquilo, alcoxi, y alquilo;

E está ausente o es un grupo alquileno opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, y amino;

Q está ausente o se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo, ciano, alcoxi, ácido carboxílico, amino, hidroxi, amida, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, y cada arilo está

opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente de alquilo, amino, amida, halo, hidroxi, ciano, haloalquilo y alcoxi;

Q' se selecciona de hidrógeno, alquilo y un grupo acilo;

Q y Q', junto con el átomo de carbono y nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclilo de 4 miembros, un heterociclilo de 5 miembros, un heterociclilo de 6 miembros, un heterociclilo bicíclico de 9 miembros o un heterociclilo de 10 miembros. heterociclilo bicíclico, en donde el heterociclilo de 4 miembros, el heterociclilo de 5 miembros, el heterociclilo de 6 miembros, el heterociclilo bicíclico de 9 miembros y el heterociclilo bicíclico de 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos seleccionados independientemente de alquilo, amino, halo, hidroxi, ciano, amida, haloalquilo y alcoxi;

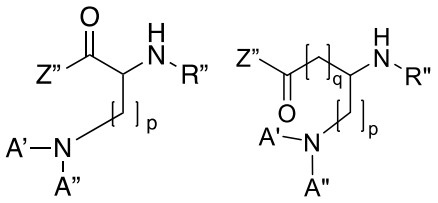
p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R'' representa un enlace covalente, directo o indirecto, a Z1c;

Z" representa un enlace covalente, directa o indirectamente, con X1 o con Z1a; y cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada;

en donde las Fórmulas FL69 y FL70 son:



FL69 , FL70 , y estereoisómeros de este;

en donde:

R" representa un enlace covalente, directo o indirecto, a Z1c;

Z" representa un enlace covalente, directo o indirecto, con X1 o con Z1a;

A' se selecciona de H, un alquilo, un ácido graso saturado, un ácido graso insaturado, un cicloalquilo, un haloalquilo, un arilo, y un heteroarilo; y

A" es

(i) un ácido biliar conjugado, directa o indirectamente, a través de su grupo ácido a la amina en FL69 o FL70; o

(ii) un grupo acilo C_2-C_{20} termina opcionalmente en un grupo ácido, en donde uno o más átomos de carbono del grupo acilo C_2-C_{20} se reemplazan opcional e independientemente con un grupo seleccionado de C(=O), O, NH, NH_2, S, S(O), SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, y en donde el uno o más átomos de carbono del grupo acilo C_2-C_{20}, NH, NH_2, SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, y heteroarilo de 6 miembros se sustituye cada uno independientemente con 0, 1, 2, 3, o 4 R_x,

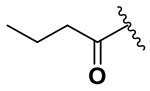
en donde R_x se selecciona de alquilo C_1-C_5, halógeno, haloalquilo C_1-C_5, ácido carboxílico, hidroxilo, -O-alquilo C_1-C_5, NH_2, y un heterociclilo de 5 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, y heteroarilo de 6 miembros;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

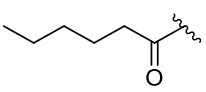
q es 1, 2, 3, 4, o 5, y

cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada.

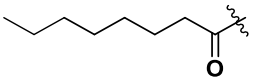
En algunas modalidades, cada A" se selecciona independientemente de:



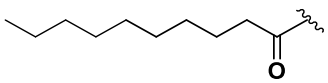
AB-1



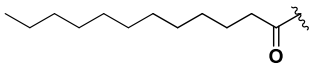
AB-2



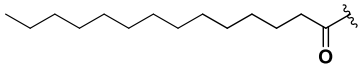
AB-3



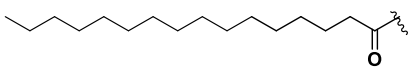
AB-4



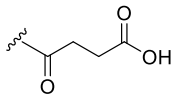
AB-5



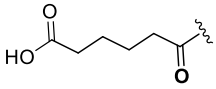
AB-6



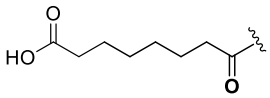
AB-7



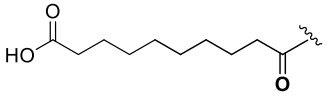
AB-8



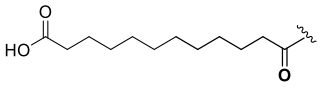
AB-9



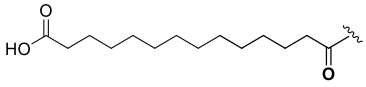
AB-10



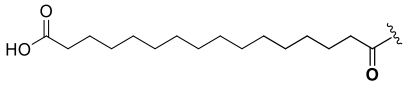
AB-11



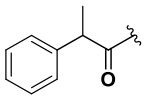
AB-12



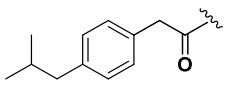
AB-13



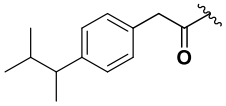
AB-14



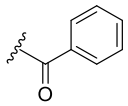
AB-15



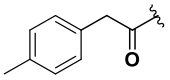
AB-16



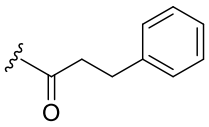
AB-17



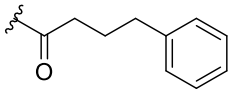
AB-18



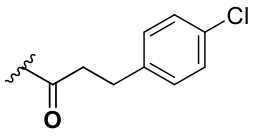
AB-19



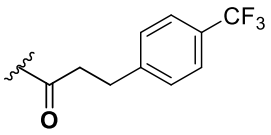
AB-20



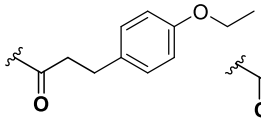
AB-21



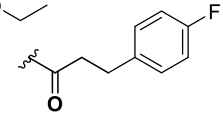
AB-22



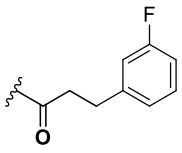
AB-23



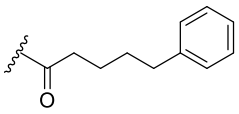
AB-24



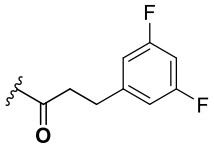
AB-25



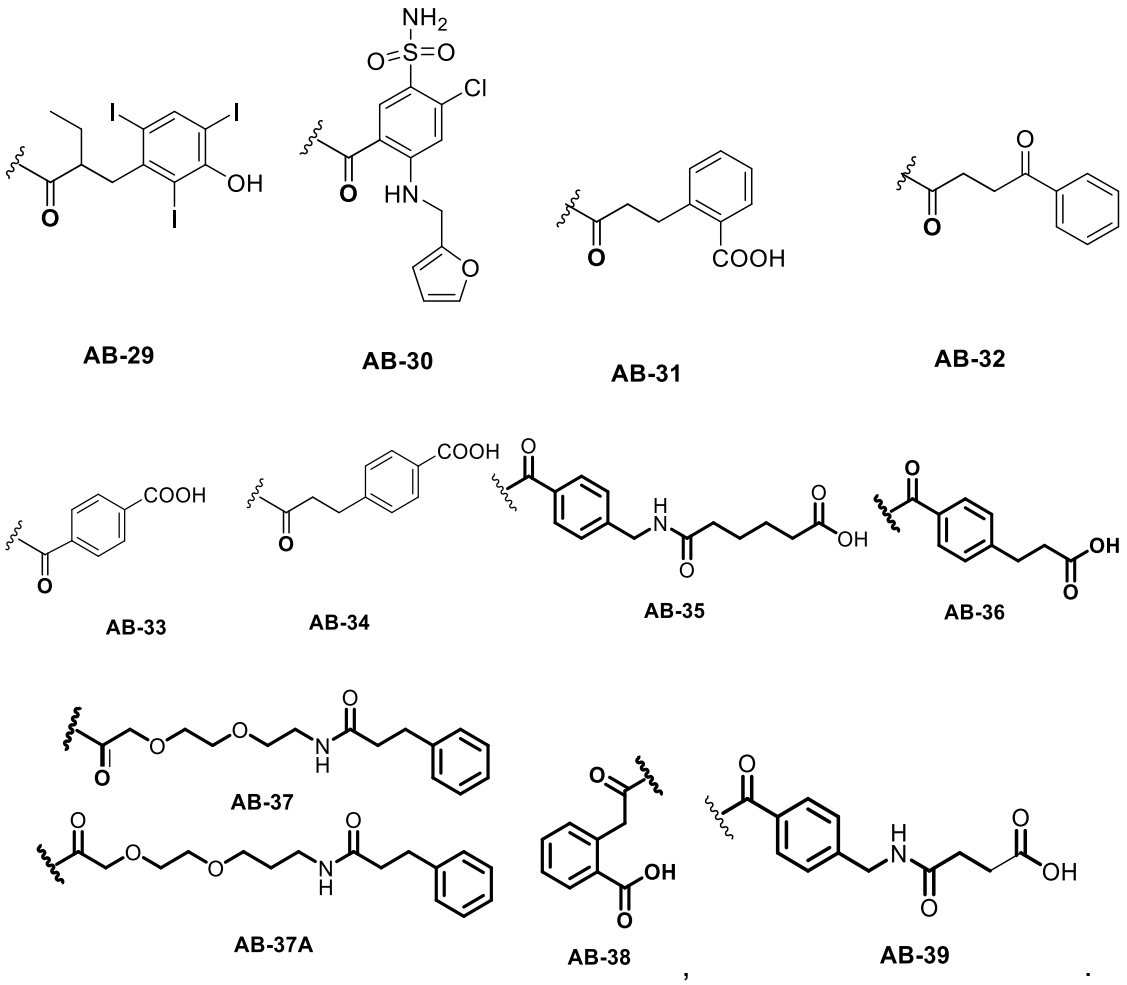
AB-26



AB-27

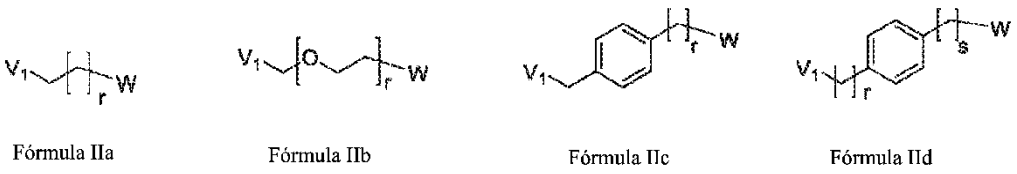


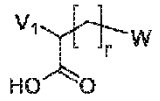
AB-28



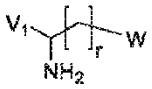
En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un Z1b seleccionado de las Fórmulas IIa-IIai o las Fórmulas IIIa-IIIai,

en donde las Fórmulas IIa-IIai son:

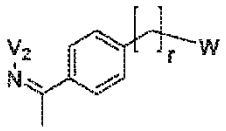




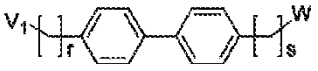
Fórmula IIe



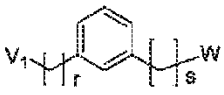
Fórmula IIf



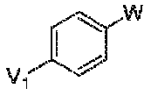
Fórmula IIg



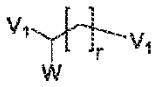
Fórmula IIh



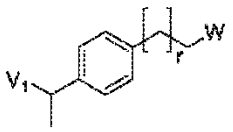
Fórmula IIi



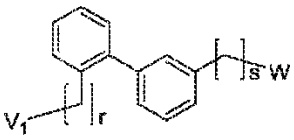
Fórmula IIj



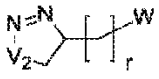
Fórmula IIk



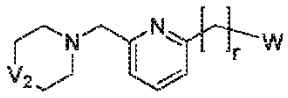
Fórmula III



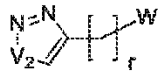
Fórmula IIm



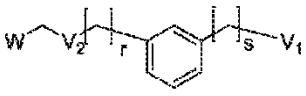
Fórmula IIn



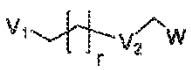
Fórmula IIo



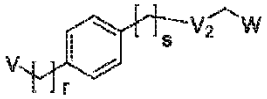
Fórmula IIp



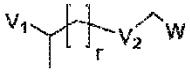
Fórmula IIq



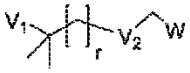
Fórmula IIr



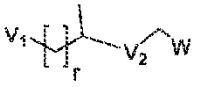
Fórmula IIs



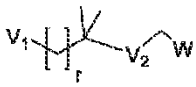
Fórmula IIt



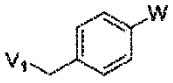
Fórmula IIu



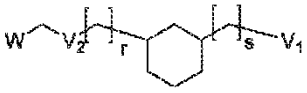
Fórmula IIv



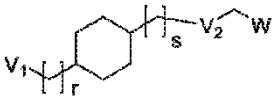
Fórmula IIw



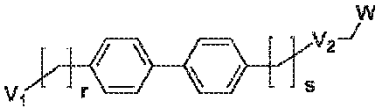
Fórmula IIx



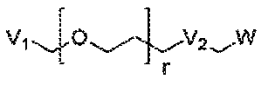
Fórmula IIy



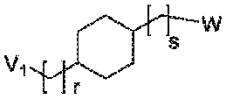
Fórmula IIz



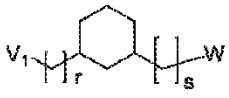
Fórmula IIaa



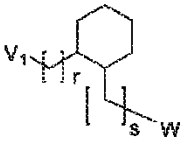
Fórmula IIab



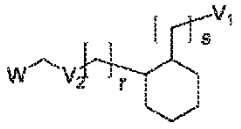
Fórmula IIac



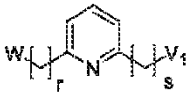
Fórmula IIad



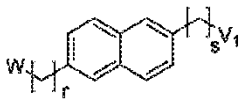
Fórmula IIae



Fórmula IIaf

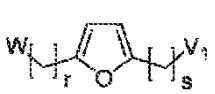


Fórmula IIag



Fórmula IIah

y



Fórmula IIai ;

en donde:

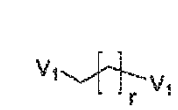
r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

s es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

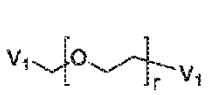
W representa CH_2---~ o (C=O)---~, en donde ---~ es un enlace covalente a X1; y

cada V_1 se selecciona independientemente de NH---†, CH_2---†, y (C=O)---† y cada V_2 es N---†, en donde ---† es un enlace covalente hacia Z1b, Z1a o Z1c sucesivo, siempre que V_1 sea NH---† cuando se conecta a Z1c; y los enlaces covalentes entre las unidades Z1a y Z1b comprenden cada uno independientemente un enlace amina o una unión de amida; y cuando n'=0 y m'=1, Z1a se conjuga directamente con X1 mediante un enlace de amina o enlace amida, y

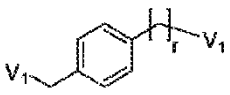
en donde las Fórmulas IIIa-IIIai son:



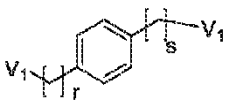
Fórmula IIIa



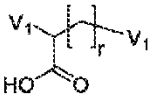
Fórmula IIIb



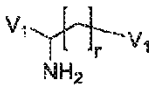
Fórmula IIIc



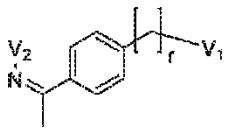
Fórmula IIId



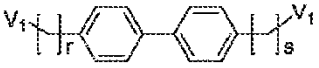
Fórmula IIIe



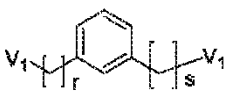
Fórmula IIIf



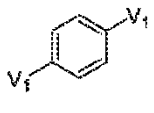
Fórmula IIIg



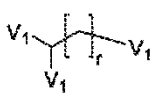
Fórmula IIIh



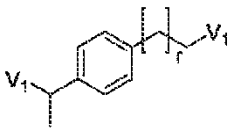
Fórmula IIIi



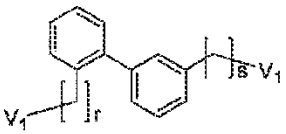
Fórmula IIIj



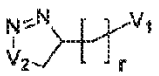
Fórmula IIIk



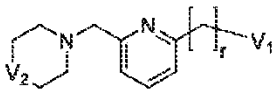
Fórmula IIIl



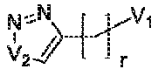
Fórmula IIIm



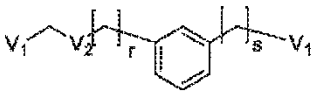
Fórmula IIIn



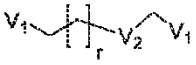
Fórmula IIIo



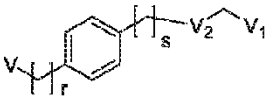
Fórmula IIIp



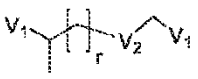
Fórmula IIIq



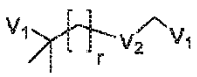
Fórmula IIIr



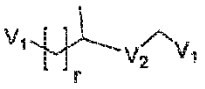
Fórmula IIIs



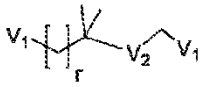
Fórmula IIIt



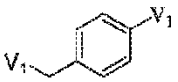
Fórmula IIIu



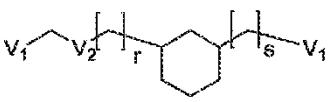
Fórmula IIIv



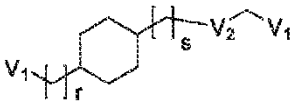
Fórmula IIIw



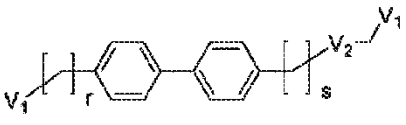
Fórmula IIIx



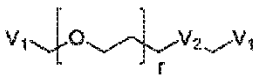
Fórmula IIIy



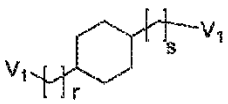
Fórmula IIIz



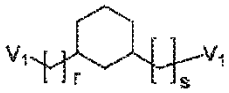
Fórmula IIIaa



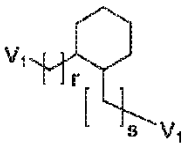
Fórmula IIIab



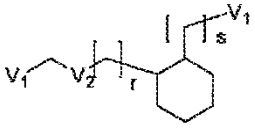
Fórmula IIIac



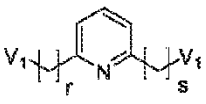
Fórmula IIIad



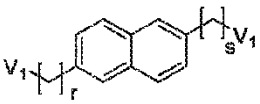
Fórmula IIIae



Fórmula IIIaf

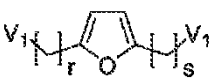


Fórmula IIIag



Fórmula IIIah

y



Fórmula IIIai ;

en donde:

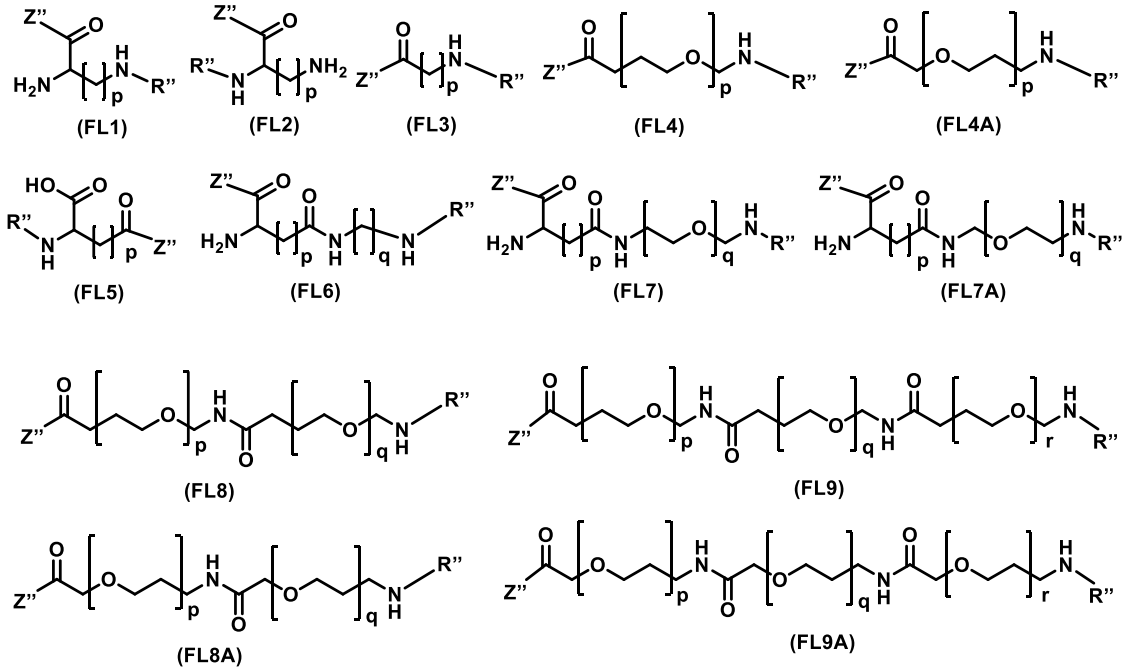
r es 1, 2, 3, 4, o 5;

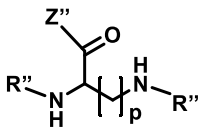
s es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada V_1 se selecciona independientemente de NH---†, CH_2---†, y (C=O)---† y cada V_2 es N---†, en donde ---† es un enlace covalente hacia Z1b, Z1a o Z1c sucesivo,

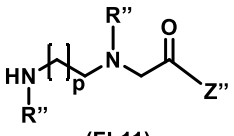
siempre que V_1 sea NH---† cuando se conecta a Z1c; y los enlaces covalentes entre las unidades Z1a y Z1b comprenden cada uno independientemente un enlace amina o una unión de amida; y cuando n'=0 y m'=1, Z1a se conjuga directamente con X1 mediante un enlace de amina o enlace amida.

En algunas modalidades, al menos un Z1c se conjuga de forma covalente indirectamente mediante un ligador (ligador indirecto) al compuesto (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I). En algunas modalidades, el enlazador se selecciona de (i) las Fórmulas FL1-FL19, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B:

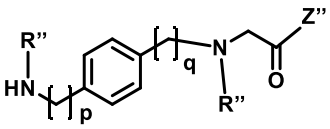




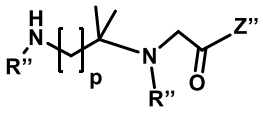
(FL10)



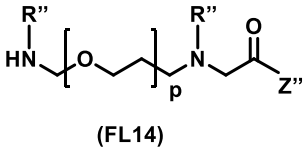
(FL11)



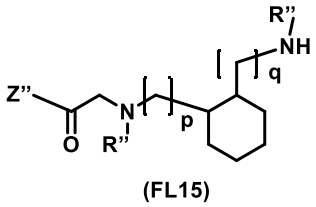
(FL12)



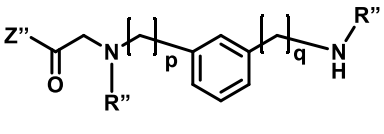
(FL13)



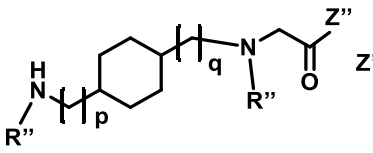
(FL14)



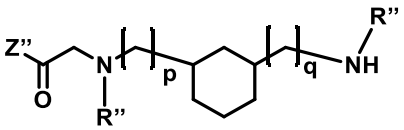
(FL15)



(FL16)

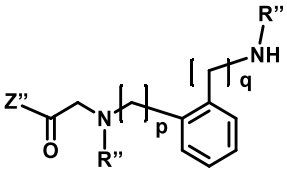


(FL17)



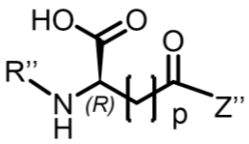
(FL18)

y

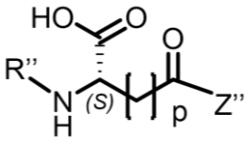


(FL19)

;

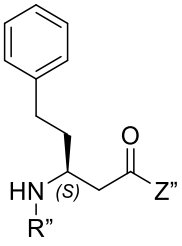


FL5A

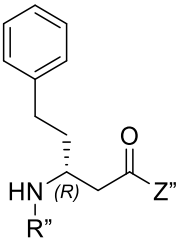


FL5B

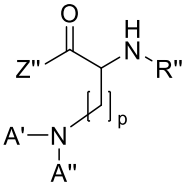
,



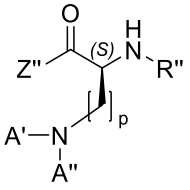
FL65A



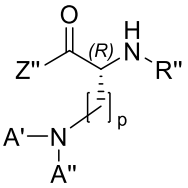
FL65B



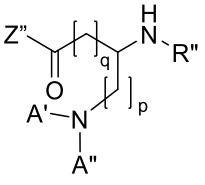
FL69



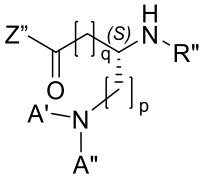
FL69A



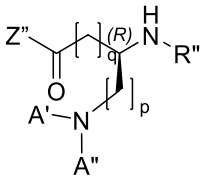
FL69B



FL70



FL70A



FL70B

5

en donde, en las Fórmulas FL1-FL19, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B:

Z" representa un punto de unión hacia X1;

R" representa un punto de unión hacia Z1c;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

q es 1, 2, 3, 4, o 5,

r es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada; y

(ii) un aminoácido L o D que comprende al menos un grupo amina conjugado directamente con Z1c, en donde un grupo funcional ácido del aminoácido se conjuga hacia X1 en la Fórmula I.

En algunas modalidades, n’ es 1 y cada uno de los Z1b se selecciona independientemente de (i) las Fórmulas FL1-FL19, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70, y;

en donde, en las Fórmulas FL1-FL19, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B:

Z" representa un punto de unión hacia X1;

R" representa un punto de unión hacia Z1c;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

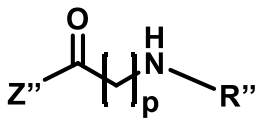
q es 1, 2, 3, 4, o 5,

r es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada; y

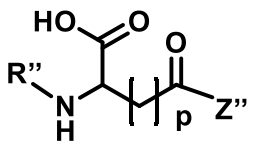
(ii) un aminoácido L o D que comprende al menos un grupo amina conjugado directamente con Z1c, en donde un grupo funcional ácido del aminoácido se conjuga hacia X1 en la Fórmula I.

En algunas modalidades, en la Fórmula I, Z1c está conectado directamente a X1 a través de un espaciador covalente opcional, y el espaciador covalente opcional se selecciona independientemente de ácido gamma-glutámico, beta-alanina, y



(FL3)

la Fórmula FL3, en donde p es 1 o 2; y



(FL5)

la Fórmula FL5, en donde p es 2, 3 o 4;

En algunas modalidades, X1 es OH o NH_2, y X1 comprende además una sustancia de fármaco covalentemente conjugada directa o indirectamente al compuesto.

En al menos algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción comprende una sustancia farmacológica que comprende una hormona polipeptídica,

una hormona polipeptídica humana y/o insulina, o un análogo de esta, o un polipéptido híbrido que comprende una o más combinaciones de estos.

En al menos algunas modalidades, el compuesto de la presente divulgación comprende una amina en el compuesto que se conjuga mediante un enlace amida con un compuesto aromático que contiene boro (por ejemplo, grupo). En algunas modalidades, el grupo aromático que contiene boro se selecciona de un ácido fenilborónico, boroxol y fenilboronato.

En al menos algunas modalidades, el compuesto de la presente divulgación se deshidrata (pierde) en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más moléculas de agua.

En al menos algunas modalidades, el compuesto de la presente divulgación se formula en una solución que comprende uno o más de un amortiguador, estabilizador, vasodilatador, conservante, tensioactivo, sal, azúcar o compuestos que contienen uno o más hidroxilos, alcoholes, dioles o fenoles. Por ejemplo, la solución podría comprender uno o más de citrato, zinc y/o cresol.

En al menos algunas modalidades, X1 comprende una hormona polipeptídica humana del páncreas humano, insulina, glucagón, GLP-1, una somatostatina, un polipéptido inhibidor gástrico, un polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, un péptido híbrido que comprende secuencias de dos o más hormonas polipeptídicas, o un análogo de estas.

En algunas modalidades, X1 comprende insulina humana o un análogo de insulina humana que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada a partir de las sec. con núms. de ident.: 1 y 3 a

33, y la cadena B comprende una secuencia seleccionada a partir de las sec. con núms. de ident.: 2 y 34 a 74, 24047, y 24048;

cada Z1c se selecciona independientemente de FF1, FF10, FF12, FF14, FF15, FF114, FF115, FF116, FF163, FF193, FF194, FF203, y FF221-FF231 y se conjuga covalentemente ya sea directa o indirectamente mediante el enlazador con Z1a y/o Z1b, o con X1;

cada Z1a está independientemente ausente o comprende independientemente una secuencia seleccionada de K, GK, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), KGSHK (sec. con núm. de ident.: 4238), KNSTK (sec. con núm. de ident.: 5085), GKASHK (sec. con núm. de ident.: 12414), GKEEEK (sec. con núm. de ident.: 12677), GKEEHK (sec. con núm. de ident.: 12680), GKGHSK (sec. con núm. de ident.: 13120), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSHK (sec. con núm. de ident.: 13198), GKGSTK (sec. con núm. de ident.: 13205), GKHENK (sec. con núm. de ident.: 13271), GKNSHK (sec. con núm. de ident.: 13982), GKNSTK (sec. con núm. de ident.: 13989), GKQSSK (sec. con núm. de ident.: 14380), GKYQFK (sec. con núm. de ident.: 15128), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043) y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042);

cada ligador se selecciona de FL1, FL3, FL4 y FL5;

cada m’ es independientemente 0 o 1;

cada n’ es independientemente 0, 1, 2 o 3;

cada o’ es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

cada p’ es 1, 2, 3, 4, o 5; y

q' es 1, 2, 3, o 4, en donde cuando cualquiera de n', o', p', o q' es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b, y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes; y

en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1.

En algunas modalidades, X1 comprende la insulina humana o un análogo de insulina humana que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la sec. con núm. de ident.: 1; y la cadena B se selecciona de las sec. con núms. de ident.: 2, 36, 24047, y 24048;

cada Z1c se selecciona independientemente de FF1, FF10, FF12, FF14, FF15, FF114, FF115, FF116, FF193, FF194, FF203 y FF221-FF224 y se conjuga covalentemente ya sea de forma directa o indirecta a través de un ligador, con Z1a y/o Z1b, o con X1;

cada Z1a comprende independientemente una secuencia seleccionada de K, GK, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), KGSHK (sec. con núm. de ident.: 4238), KNSTK (sec. con núm. de ident.: 5085), GKASHK (sec. con núm. de ident.: 12414), GKEEEK (sec. con núm. de ident.: 12677), GKEEHK (sec. con núm. de ident.: 12680), GKGHSK (sec. con núm. de ident.: 13120), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSHK (sec. con núm. de ident.: 13198), GKGSTK (sec. con núm. de ident.: 13205), GKHENK (sec. con núm. de ident.: 13271), GKNSHK (sec. con núm. de ident.: 13982), GKNSTK (sec. con núm. de ident.: 13989), GKQSSK (sec. con núm. de ident.: 14380), GKYQFK (sec. con núm. de ident.: 15128), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de

ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043), y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042);

cada ligador está independientemente ausente o se selecciona independientemente de FL3 y FL5;

cada m' es independientemente 0 o 1;

cada n' es independientemente 0 o 2;

cada o' es independientemente 1, 2, o 3;

cada p' es 1, 2, o 3; y

q' es 1, 2, o 3, en donde, cuando cualquiera de n', o', p' o q' es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1.

En algunas modalidades, cada uno de los Z1a está independientemente ausente o comprende independientemente una secuencia seleccionada a partir de K, GK, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), KGSHK (sec. con núm. de ident.: 4238), y GKGSHK (sec. con núm. de ident.: 13198).

En algunas modalidades, cada uno de los Z1c se selecciona independientemente de FF1, FF10, FF12, FF14, FF15, FF114, FF115, FF116, y FF221-FF231. En algunas modalidades, B_1 y B_2 se seleccionan independientemente de las Fórmulas F1 y F2. En algunas modalidades, B_1 y B_2 se seleccionan independientemente de F2 y F7. En algunas modalidades, B_1 y B_2 son F2. En algunas modalidades, B_1 y B_2 son F7. En algunas modalidades, B_1 es F2 y B_2 es F7. En

algunas modalidades, B_1 es F7 y B_2 es F2. En algunas modalidades, al menos un R1 en B_1 o B_2 es F o CF_3. En algunas modalidades, Z1b está independientemente ausente, es FL3 o FL5. En algunas modalidades, cada uno de los Z1c se selecciona independientemente entre FF10, FF12, FF116, FF221, FF222 y FF224.

En algunas modalidades, cada B_1 y B_2 se selecciona independientemente de F2 y F7 y se conjuga covalentemente a Z1c usando un enlace amida,

cada Z1b está independientemente ausente; FL3, en donde p es 1, 2, o 3; o FL5, en donde p es 2, 3, o 4;

cada FF se selecciona independientemente de FF10, FF12, FF116, FF134, FF163, FF193, FF203, FF221, FF222 y FF224; en donde FF12 y FF222 tiene estereoquímica (*S,R*) o (*S,S*);

cada Z1c se conjuga directa o indirectamente a través de FL3 o FL5 con el grupo amina en una o más cadenas laterales de lisina en X1 o el terminal N en X1; y

X1 es una sustancia farmacológica polipeptídica y/o una insulina que tiene opcionalmente de 0 a 4 residuos reemplazados, insertados o mutados a lisinas, y en donde cada una de las lisinas se conjuga directa o indirectamente con un Z1c.

En algunas modalidades, cada B_1 y B_2 es F2 y se conjuga covalentemente con Z1c mediante un enlace amida,

cada Z1b está independientemente ausente; FL3, en donde p es 1, 2, o 3; o FL5, en donde p es 2, 3, o 4;

cada FF se selecciona independientemente de FF10, FF12, FF116, FF134, FF163, FF193, FF203, FF221, FF222 y FF224; en donde FF12 y FF222 tiene estereoquímica (*S,R*) o (*S,S*);

cada Z1c se conjuga directa o indirectamente a través de FL3 o FL5 con el grupo amina en una o más cadenas laterales de lisina en X1 o el terminal N en X1; y

X1 es una sustancia farmacológica polipeptídica y/o una insulina que tiene opcionalmente de 0 a 4 residuos reemplazados, insertados o mutados a lisinas, y en donde cada una de las lisinas se conjuga directa o indirectamente con un Z1c.

En algunas modalidades, cada B_1 y B_2 es F7 y se conjuga covalentemente con Z1c mediante un enlace amida,

cada Z1b está independientemente ausente; FL3, en donde p es 1, 2, o 3; o FL5, en donde p es 2, 3, o 4;

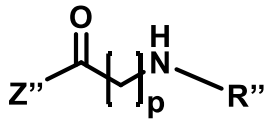
cada FF se selecciona independientemente de FF10, FF12, FF116, FF134, FF163, FF193, FF203, FF221, FF222 y FF224; en donde FF12 y FF222 tiene estereoquímica (*S,R*) o (*S,S*);

cada Z1c se conjuga directa o indirectamente a través de FL3 o FL5 con el grupo amina en una o más cadenas laterales de lisina en X1 o el terminal N en X1; y

X1 es una sustancia farmacológica polipeptídica y/o una insulina que tiene opcionalmente de 0 a 4 residuos reemplazados, insertados o mutados a lisinas, y en donde cada una de las lisinas se conjuga directa o indirectamente con un Z1c.

En algunas modalidades, Z1c es FF224, n' es 0, y Z1a es un aminoácido que contiene amina.

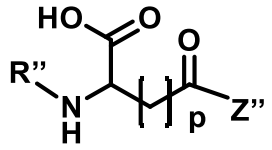
En algunas modalidades, Z1c se conjuga de forma covalente directamente a X1 mediante un ligador, y en donde el ligador se selecciona independientemente entre ácido gamma-glutámico, beta-alanina y



(FL3)

la Fórmula FL3,

en donde p es 1, 2, o 3; y



(FL5)

la Fórmula FL5,

en donde p es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, el compuesto comprende además una sustancia farmacológica conjugada de forma covalente directa o indirectamente al compuesto.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I se selecciona de los Ejemplos 315, 318, 320, 605-608, 610-612, 589-595, 562-574, y 803-914.

En algunas modalidades, X1 es una sustancia farmacológica polipeptídica y/o una insulina que opcionalmente tiene de 0 a 4 residuos reemplazados, insertados o mutados a lisinas, y en donde las lisinas se conjugan cada una a un Z1c.

En algunas modalidades, una o más aminas se acetilan y/o alquilan independientemente cada una de ellas.

En algunas modalidades, X1 comprende una sustancia farmacológica polipeptídica y la conjugación covalente con X1 es con un grupo o grupos amino en uno o más residuos de lisina y/o con los grupos amino terminales N en X1.

En algunas modalidades, cada R1 en FF1-FF231 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_{22}, un grupo acilo C_1-C_{22}, un grupo cicloalquilo(C_3-C_8), un grupo haloalquilo C_1-C_{22}, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, donde cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro C_1-C_{22}, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo C_1-C_{22} o arilo.

En algunas modalidades, X4 se selecciona de -COOH, -.$(CH_2)_m$COOH, un grupo alquilo C_1-C_{22}, un grupo acilo C_1-C_{22}, un grupo cicloalquilo(C_3-C_8), un grupo haloalquilo C_1-C_{22}, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, cada X4 comprende opcionalmente uno o más grupos haluros de alquilo C_1-C_{22}, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo C_1-C_{22}, o arilo; en donde m es 1, 2, 3, 4, o 5.

En algunas modalidades, el grupo alquilo de Y9 es un alquilo C_1-C_{22}. En algunas modalidades, Y9 es CH_3.

En algunas modalidades, al menos una amina primaria o secundaria en FF1-FF223 y FF225-FF231 se conjuga covalentemente con B6.

En algunas modalidades, una amina en el compuesto se conjuga mediante un enlace amida a un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, el grupo aromático que contiene boro se selecciona de un ácido fenilborónico, boroxol y fenilboronato.

En algunas modalidades, el compuesto se formula en una solución que comprende uno o más de un amortiguador, estabilizador, vasodilatador, conservante,

tensioactivo, sal, azúcar o compuestos que contienen uno o más hidroxilos, alcoholes, dioles o fenoles. En algunas modalidades, la solución comprende uno o más de citrato, zinc y/o cresol.

En algunas modalidades, Z1c se conjuga con una cisteína.

En algunas modalidades, el compuesto (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I) se conjuga de forma covalente directamente o mediante un ligador a un diol, azúcar, carbohidrato o una molécula que contenga diol.

En algunas modalidades, el compuesto (p. ej., el compuesto de la Fórmula I) se conjuga covalentemente con un anticuerpo, albúmina o un fragmento de este, o se conjuga covalentemente ya sea directamente o mediante un enlazador a una molécula que puede unirse a al menos una proteína presente en el plasma humano. En al menos una modalidad, la presente divulgación proporciona un método para administrar los compuestos divulgados en la presente a un sujeto humano como agente terapéutico o profiláctico.

En algunas modalidades, los compuestos divulgados en la presente se utilizan como compuestos intermediarios para la elaboración de cualquier compuesto divulgado en la presente.

En algunas modalidades, los compuestos divulgados en la presente comprenden al menos un Z1c. En al menos algunas modalidades, el Z1c es un compuesto que contiene boro. En algunas modalidades, un subconjunto de compuestos que contienen boro se selecciona de un grupo no aromático y/o aromático que contiene boro. En algunas modalidades, Z1c es un grupo aromático que contiene boro. En al menos una modalidad, el compuesto de la presente descripción comprende al menos un Z1c

seleccionado de FF1-FF18, FF35, FF56-FF62, FF65-FF67, FF70-FF72, FF75-FF77, FF80-FF81, FF84, FF88, FF92, FF101-FF102, FF107-FF136, FF193-194, FF203, y FF225-231.

En al menos algunas modalidades, el Z1c se selecciona de FF1-FF231. En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un Z1c que tiene al menos un centro quiral y se selecciona de FF1, FF2, FF5, FF9, FF11-FF13, FF15-FF24, FF27, FF31, FF34-FF36, FF38, FF39, FF43-FF58, FF60-FF70, FF72-FF75, FF77-FF80, FF82-FF84, FF86-FF212, FF216-FF220, FF222, FF223, FF227, FF229, FF230, FF231, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un FF12 y/o FF116. En algunas modalidades, la estereoquímica de FF12 y FF116 se selecciona independientemente de (*S,S*); (*S,R*); (*R,R*); y (*R,S*).

En algunas modalidades, X1 comprende insulina humana o un análogo de insulina humana que comprende una cadena A y una cadena B, en donde el extremo terminal C de la cadena A del análogo de insulina humana se extiende opcionalmente con un polipéptido de hasta 20 residuos, y/o el extremo terminal N de la cadena B del análogo de insulina humana se extiende opcionalmente con un polipéptido de hasta 10 residuos. En algunas modalidades, se eliminan o mutan de uno a seis residuos de la cadena A de la insulina y/o la cadena B de la insulina.

En algunas modalidades, X1 comprende al menos una lisina que tiene una cadena lateral de amina y Z1c se conjuga de manera covalente directamente con la cadena lateral de amina. En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción comprende al menos un Z1a que comprende uno o más aminoácidos que

tienen una cadena lateral amina, y en donde uno o más aminoácidos se seleccionan de lisina, ácido diaminopropiónico, ácido diaminobutírico, y ornitina; y en donde Z1c se conjuga covalentemente, directa o indirectamente, con la cadena lateral de la amina.

En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción puede incluir uno o más isótopos seleccionados de deuterio, tritio, carbono-13, carbono-14, y *yodo-124*. En al menos una modalidad, el compuesto comprende deuterio.

En algunas modalidades, X1 comprende una sustancia farmacológica conjugada covalentemente con al menos un Z1c a través de un ligador que contiene ácido. En algunas modalidades, una composición de la presente descripción comprende al menos un compuesto como se describe en la presente (p. ej., un compuesto que comprende X1 y uno o más Z1c, Fórmula I), o un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente de este, o derivado isotópico de este formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades, la presente divulgación también proporciona una composición o una mezcla que comprende al menos un compuesto como se divulga en el presente, para su uso como tratamiento de la diabetes, para el control de los niveles de azúcar en sangre o para controlar la liberación de un fármaco en función de los niveles fisiológicos de diol que contienen pequeñas moléculas o azúcares.

En algunas modalidades descritas hay un método para administrar un compuesto como se describe en la presente a un sujeto humano como agente terapéutico o profiláctico.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para producir un compuesto como se describe en la presente que comprende al menos una etapa de alquilación y/o amidación.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto mediante la administración de un dispositivo o formulación que comprende un compuesto como se describe en la presente, tal como los Ejemplos 1-915. Por ejemplo, el dispositivo puede ser un inyector de dosis fija, un inyector de microdosis, un parche interno o externo.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar o prevenir diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o síndrome metabólico (síndrome metabólico X, síndrome de resistencia a la insulina) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente.

En al menos algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto de Fórmulas FF1-FF231, o un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal, hidrato o derivado isotópico aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. En al menos algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF1-FF48, Fórmulas FF49-FF88, FF89-FF112, FF113-FF136, FF137-FF160, FF161-FF164, FF165-FF166, FF167-FF192, FF193-FF209 y FF210-FF231.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF1-FF48,

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno; y

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF49-FF88,

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

R1a se selecciona de COOH, CH_3, H y OH;

R2, R3, R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de CH_3, H, OH, y COOH, y al menos uno de R2, R3, R4 y R5 es CH_3 u OH; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF89-FF112,

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

B_1, B_2 y B_3, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, un derivado de ácido carboxílico o un H, en donde al menos dos de B1, B2 y B3 en cada estructura FF sean independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF113-FF136,

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

en donde i+j+k+m es mayor que 0

cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF137-FF160,

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

en donde i+j+k+m es mayor que 0;

cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF161-FF164,

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4 o 5 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 5);

j es 1, 2, 3, 4 o 5 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 5);

cada R6, R7, R8, y R9 para diferentes valores de j se selecciona independientemente de H, CF_3, CH_3, CHF_2 y $(CH_2)_mCH_3$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5;

Y3, Y4, Y5, Y6 e Y7 se seleccionan cada uno independientemente de H, CH_2—X4, y las Fórmulas IV-1 a IV-135 (como se definió previamente);

en donde X4 se selecciona de -COOH, -$(CH_2)_m$COOH, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada uno comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; en donde m es 1, 2, 3, 4, o 5;

en donde al menos uno de Y5, Y6, e Y7 en las Fórmulas FF162 y FF163 no es H; y

al menos uno de Y7, R8 y R9 en FF164 no es H; y

Xa representa CH=O, CHF_2, CF_3, CH_2SH, COOH, CH_2OH, CH_2NO_2, CH_2NH_2, CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH((CH_2)_3\ CH_3)_2$, o $CH(CH_2\ CH_3)_2$;

Xb representa O, NH, CH_2, o S;

Xc representa CH o N;

cada R_{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH=O, OH, COOH, y $(CH_2)_nCH_3$,

m es 1, 2, 3, 4, o 5; y n es 1, 2, 3, 4, o 5; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro. En algunas modalidades, cuando j es 4, X no es NH_2 para FF163.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF165-FF166,

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

X5 es S, O, o NH; y

cada R_1 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF167-FF192,

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF193-FF209,

en donde R en FF208 y FF209 es un alquilo, arilo o haluro que se conjuga covalentemente a través de al menos un grupo CH_2 con el grupo amino en la cadena lateral de FF208 o FF209;

R1 y R2 se seleccionan independientemente de H, CH_3, alquilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF210-FF224,

en donde R11 en FF210 a FF212 se selecciona independientemente de las Fórmulas IV-1 a IV-135 y R12 se selecciona de una amina, un hidroxilo, un alquilo, y un grupo haluro;

en donde cada R13 se seleccionan independientemente de H, CH_3, alquilo, arilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135; R14 se selecciona de H, CH_3, alquilo, arilo, o heteroarilo; en donde X se selecciona independientemente de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

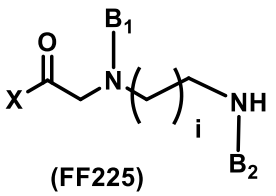
X" es una amina;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

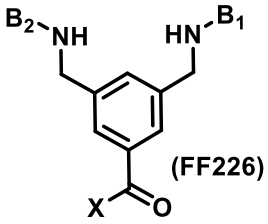
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6 representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde en cualquier compuesto que contiene grupos B_1, B_2 y B_3, al menos dos de los grupos son independientemente un grupo aromático que contiene boro.

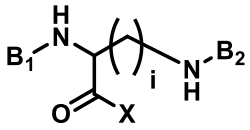
En algunas modalidades, la presente divulgación se dirige a un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF225-FF231,



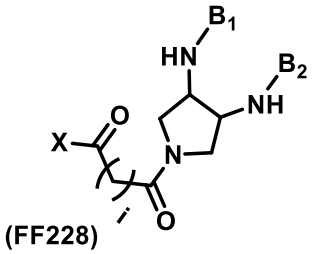
(FF225)



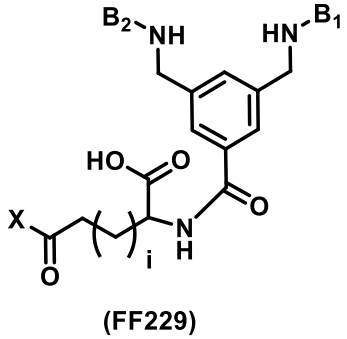
(FF226)



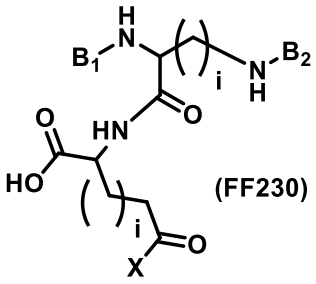
(FF227)



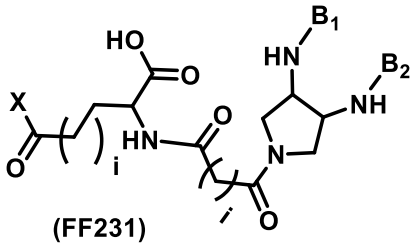
(FF228)



(FF229)



(FF230)



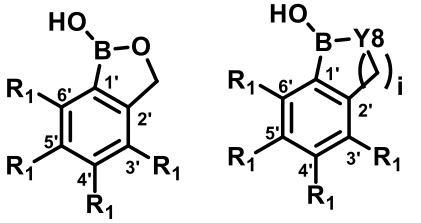
(FF231)

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo que contiene boro aromático, en donde B_1 y B_2 en las Fórmulas FF225-FF231 no son un grupo aromático que contiene boro F2 o F6,

en donde las Fórmulas F2 y F6 son:



(F2) y **(F6)** ;

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de FF225-FF231;

cero, uno, o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3, y/o SO_2CF_3, y cada R_1 restante representa H;

Y8 es O; y

i es 1; y

cada R_1 restante es H;

Y8 es O; y

i es 1.

En al menos algunas modalidades, cuando X es una amina en una cualquiera de las Fórmulas FF1 a FF223 y FF225-FF231, X está opcionalmente acetilado o alquilado.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos uno de B_1, B_2 y B_3 seleccionados independientemente de las Fórmulas F1-F11 o en donde el compuesto comprende al menos uno de B_4, B_5 y B_6 seleccionados independientemente de las Fórmulas F1-F11. En al menos algunas modalidades, B_1, B_2 y B_3 pueden ser idénticos o diferentes. Si B_1, B_2 y B_3 están todos presentes en un compuesto de la presente descripción, entonces cada uno es independientemente un grupo aromático que contiene boro, un derivado de ácido carboxílico, o un H, con la condición de que en cada estructura FF (es decir, FF1 a FF231) que contiene grupos B_1, B_2 y B_3, al menos dos grupos sean independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, para B_1, B_2, B_3:

un R_1 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c o al compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

En algunas modalidades, para B_4, B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa el punto de unión (que representa un enlace covalente) a una amina en X1 y un R_1 para B_5 representa

(C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---*, o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa el punto de unión a la misma amina en X1, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

En algunas modalidades, para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión (que representa un enlace covalente) al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

En algunas modalidades,

para las Fórmulas F3-F4:

R_w es O o S;

para las Fórmulas F5-F10:

cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; o

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

Y9 es H, CH_3 o un grupo alquilo, siempre que, cuando Y8 es O, Y9 sea un CH_3 o un grupo alquilo; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, y OCH_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H.

En algunas modalidades, para las Fórmulas F5-F10:

cuando Y8 es O, i es 2, 3, 4, o 5;

Y9 es H, CH_3 o un grupo alquilo, siempre que, cuando Y8 es O, Y9 sea un CH_3 o un grupo alquilo; y

cada Y10 es CH_3. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

N-(3-(3-borono-5-nitrobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS01);

N-(4-((4-(3-borono-5-nitrobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS02);

N-(3-((3-borono-5-nitrobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS03);

N-(3-((3-borono-5-nitrobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS04);

N-(4-(3-borono-5-nitrobenzamido)butil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS05);

N-(3-(3-borono-5-fluorobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS06);

N-(3-(3-borono-5-fluorobenzamido)-2,2-dimetilpropil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS07);

bis(3-(3-borono-5-fluorobenzamido)propil)glicina (DS08);

N-(4-((3-borono-5-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS09);

N-(3-((3-borono-5-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS10);

N-(2-(3-borono-5-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS11);

N-(3-(3-borono-4-fluorobenzamido)propil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS12);

N-(4-((4-(3-borono-4-fluorobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS13);

N-(3-(3-borono-4-fluorobenzamido)-2,2-dimetilpropil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS14);

N-(4-((3-borono-4-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS15);

N-(3-((3-borono-4-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS16);

N-((1S,2R)-2-(3-borono-4-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS17);

N-((1S,2S)-2-(3-borono-4-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS18);

N-(3-(3-borono-5-bromobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS19);

N-(4-((4-(3-borono-5-bromobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS20);

bis(3-(3-borono-5-bromobenzamido)propil)glicina (DS21);

N-(4-((3-borono-5-bromobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS22);

N-(3-((3-borono-5-bromobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS23);

N-(2-(3-borono-5-bromobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS24);

N-(3-(4-borono-3-fluorobenzamido)propil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS25);

N-(4-((4-(4-borono-3-fluorobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS26);

N-(3-(4-borono-3-fluorobenzamido)-2,2-dimetilpropil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS27);

bis(3-(4-borono-3-fluorobenzamido)propil)glicina (DS28);

N-(4-((4-borono-3-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS29);

N-(3-((4-borono-3-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS30);

N-((1S,2R)-2-(4-borono-3-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS31);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina (DS32);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-*N*-(5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2])oxaborol-6-carboxamido)pentil)glicina (DS33);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)-2,2-dimetilpropil)glicina (DS34);

bis(3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina (DS35);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(3-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]]oxaborol-6-carboxamido)metil)bencil)glicina (DS36);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-((1S,2R)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)glicina (DS37);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)butil)glicina (DS38);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-((1S,2S)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)glicina (DS39);

(R)-N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina (DS40);

(S)-N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina (DS41);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)glicina (DS42);

N-(3-(4-borono-3,5-difluorobenzamido)propil)-N-(4-borono-3,5-difluorobenzoil)glicina (DS43);

N-(3-(4-borono-2-fluorobenzamido)propil)-N-(4-borono-2-fluorobenzoil)glicina (DS44);

N-(2-(N-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)etil)-N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)glicina (DS45);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)etil)glicina (DS46);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)hexil)glicina (DS47);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(4-((4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)glicina (DS48);

((2S,4S)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS49);

((2S,4S)-4-(3-borono-4-fluorobenzamido)-1-(3-borono-4-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS50);

((2S,4S)-4-(3-borono-5-nitrobenzamido)-1-(3-borono-5-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS51);

((2S,4S)-4-(5-borono-2-fluorobenzamido)-1-(5-borono-2-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS52);

(S)-(1,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)piperazin-2-carbonil)glicina (DS53);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-N-bencil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS54);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS55);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-N-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS56);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-propil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS57);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-isobutil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS58);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-((5-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS59);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-isopentil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS60);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(quinolin-5-ilmetil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS61);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS62);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(4-(metilsulfonil)bencil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS63);

ácido (3-((2S,4S)-4-(5-borono-2-(metilsulfonil)benzamido)-2-carbamoilpirrolidin-1-carbonil)-4-(metilsulfonil)fenil)borónico (DS64);

ácido (4-(((3S,5S)-1-(4-borono-2,6-difluorobenzoil)-5-carbamoilpirrolidin-3-il)carbamoil)-3,5-difluorofenil)borónico (DS65);

ácido (R,E)-4,5-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pent-2-enoico (DS66);

(2S,4S)-1-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxamida (DS67);

N,N'-((2S,3S)-1-amino-1-oxobutan-2,3-diil)bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida) (DS68);

ácido (R)-3,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanoico (DS69);

ácido 3-((2S,4S)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxamido)propanoico (DS70);

ácido (S)-3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanoico (DS71);

ácido (R)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)-5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pentanoico (DS72);

ácido (2S,4R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxílico (DS73);

ácido (2S,4R)-1-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxílico (DS74);

ácido (2S,3S)-3-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-2-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)butanoico (DS75);

ácido (R)-5-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-4-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)pentanoico (DS76);

((2S,4S)-1-(5-borono-2-nitrobenzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS77);

((2S,4S)-1-(5-borono-2-(metilsulfonil)benzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS78);

((2S,4S)-1-(3-borono-2,6-difluorobenzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS79);

ácido (S)-(3-((3-borono-4-fluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS80);

ácido (S)-(3-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS81);

ácido (S)-(3-((3-boronobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS82);

ácido (S)-(3-((4-borono-2-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS83);

ácido (S)-(3-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS84);

ácido (S)-(5-((3-borono-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-4-fluorobenzamido)metil)-2-fluorofenil)borónico (DS85);

ácido (S)-(5-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS86);

ácido (S)-(3-((3-borono-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-4-fluorobenzamido)metil)fenil)borónico (DS87);

ácido (S)-(5-((4-borono-2-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS88);

ácido (S)-(5-((4-borono-3-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS89);

ácido (S)-(4-((3-borono-4-fluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS90);

ácido (S)-(4-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS91);

ácido (S)-(4-((3-boronobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS92);

ácido (S)-(4-((4-borono-2-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS93);

ácido (S)-(4-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS94);

ácido (S)-(5-((3-borono-5-bromo-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)benzamido)metil)-2-fluorofenil)borónico (DS95);

ácido (S)-(3-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-bromofenil)borónico (DS96);

ácido (S)-(3-((3-borono-5-bromo-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)benzamido)metil)fenil)borónico (DS97);

ácido (S)-(3-((3-borono-5-bromo-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)benzamido)metil)-5-metoxifenil)borónico (DS98);

ácido (S)-(3-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-bromofenil)borónico (DS99);

ácido (S)-(3-((3-borono-4-fluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-fluorofenil)borónico (DS100);

ácido (S)-(3-((4-borono-3-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-fluorofenil)borónico (DS101);

ácido (S)-(3-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-fluorofenil)borónico (DS102);

ácido (S)-(4-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)-2-fluorofenil)borónico (DS103);

ácido (S)-(4-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)-2,6-difluorofenil)borónico (DS104);

ácido (S)-(3-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)fenil)borónico (DS105);

ácido (S)-(4-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)-3-metoxifenil)borónico (DS106);

(S)-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilo)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS107);

(S)-N-(4-amino-3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-4-oxobutil)-1-hidroxi-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS108);

(S)-N-(6-amino-5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-6-oxohexil)-1-hidroxi-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS109);

ácido (2*S*,4*S*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxílico (DS110);

ácido (2*S*,3*S*)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-carboxamido)-3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanoico (DS111); y

ácido (2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxílico (DS112);

N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)etil)glicina (DS113);

N-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)etil)glicina (DS114);

N-(2-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)etil)-*N*-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetil)glicina (DS115);

N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)etil)glicina (DS116);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)etil)glicina (DS117);

ácido 3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)benzoico (DS118);

ácido 3,5-bis((1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)metil)benzoico (DS119);

ácido 3,5-bis((2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)metil)benzoico (DS120);

ácido 3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)metil)benzoico (DS121);

ácido 3,5-bis((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)metil)benzoico (DS122);

ácido (*S*)-3-(2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propanamido)propanoico (DS123);

ácido (*S*)-3-(2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)propanamido)propanoico (DS124);

ácido (*S*)-3-(2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)propanamido)propanoico (DS125);

ácido (*S*)-3-(2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)propanamido)propanoico (DS126);

ácido 3-((2*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)propanamido)propanoico (DS127);

ácido (3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)benzoil)glutámico (DS128);

ácido (3,5-bis((1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)metil)benzoil)glutámico (DS129);

ácido (3,5-bis((2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)metil)benzoil)glutámico (DS130);

ácido (3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)metil)benzoil)glutámico (DS131);

ácido (3,5-bis((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)metil)benzoil)glutámico (DS132);

ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS133);

ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS134);

ácido 4-(3,4-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS135);

ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS136);

ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS137);

ácido ((*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS138);

ácido ((*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS139);

ácido ((*S*)-2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS140);

ácido ((*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS141);

ácido ((2*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS142);

ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS143);

ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS144);

ácido (4-(3,4-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS145);

ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS146);

ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS147);

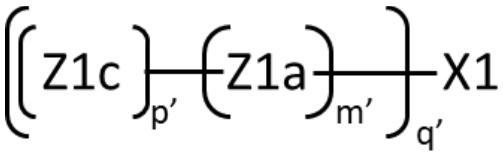
ácido (*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propanoico (DS148);

ácido (*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)propanoico (DS149);

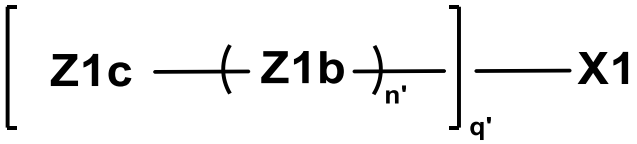
ácido (*S*)-2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)propanoico (DS150);

ácido (*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)propanoico (DS151); y

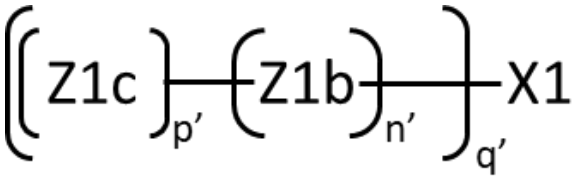
ácido (2*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)propanoico(DS152). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de:



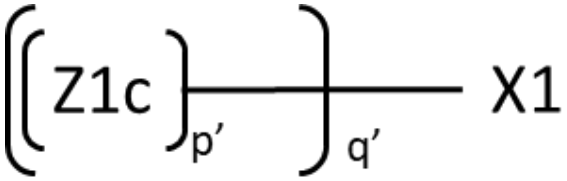
(**Fórmula IA**);



(Fórmula IB);

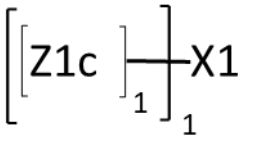
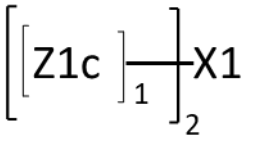
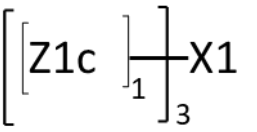


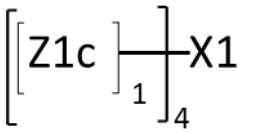
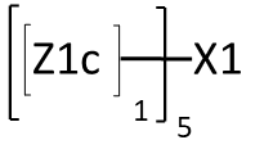
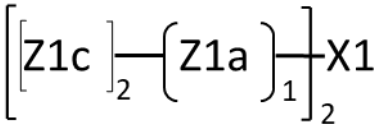
(Fórmula IC); y

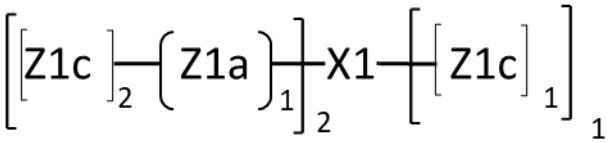


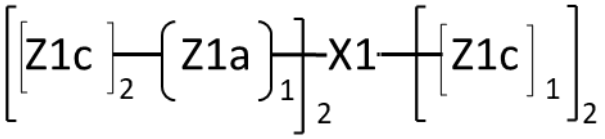
(Fórmula ID).

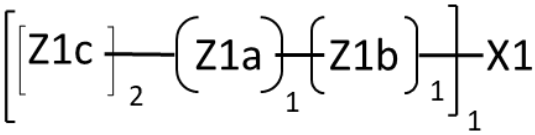
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de:

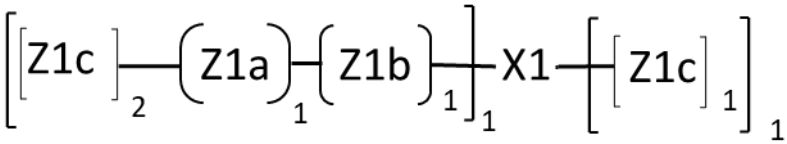

;

;

;

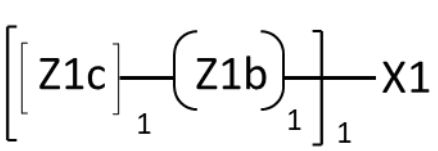
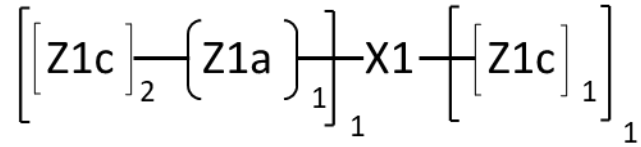

;

;

;

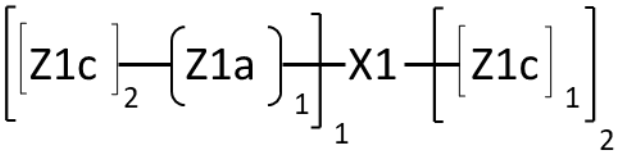

;


;

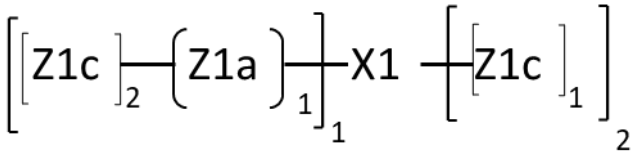

;


;


;

;

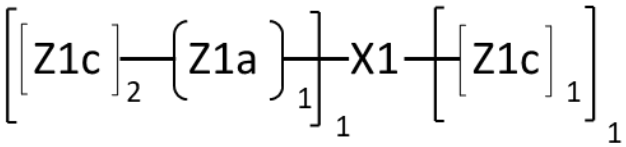


; y

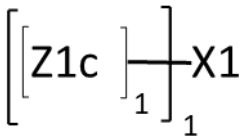


.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de

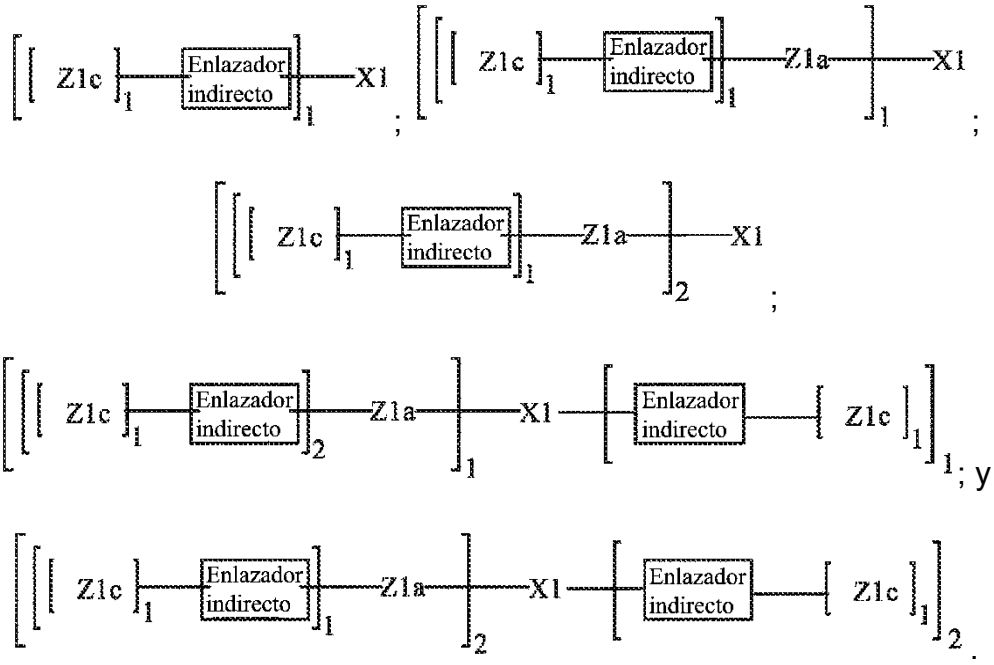


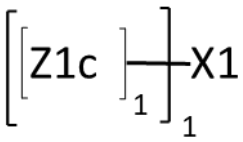
y



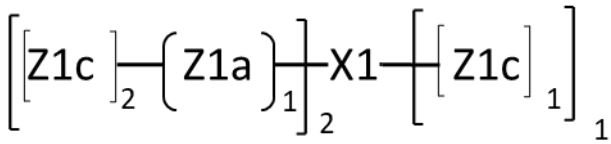
.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de:

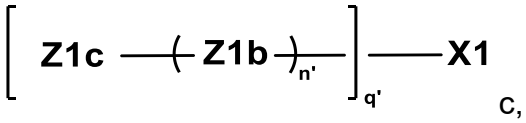


En algunas modalidades, el compuesto es  , cuando p'= 1, m'= 0, o'= 1, n'= 0, y q' = 1.

En algunas modalidades, el compuesto es

 , cuando p'= 1 y 2, m'= 0 y 1, o'= 1 y 1, n'= 0, y q' = 2 y 1.

En algunas modalidades, la presente descripción se dirige a un compuesto que comprende uno o más diboronatos, en donde el compuesto es representado por la Fórmula IB, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(Fórmula IB)

en donde:

cada Z1b es independientemente una porción enlazadora, y cada n’ es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

X1 comprende una sustancia farmacológica o un polipéptido;

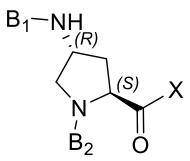
cada Z1c se conjuga covalentemente directamente o mediante uno o más Z1b con una amina en X1; caracterizados porque

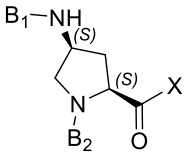
a) al menos un Z1c se selecciona independientemente de un diboronato, en donde el diboronato se selecciona independientemente de las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227; y

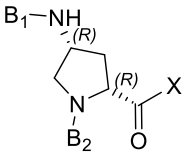
b) cada Z1c adicional opcionalmente se selecciona independientemente de un diboronato, una porción de azúcar, una porción que contiene diol, y una porción que contiene poliol, en donde el diboronato se selecciona independientemente de las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227; y

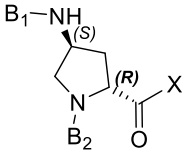
cada q’ es 1, 2, 3, 4, o 5, en donde cuando q’ es 2 o más, cada Z1c y Z1b correspondiente se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes; y

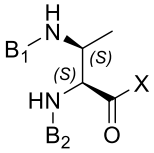
en donde las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227 son:

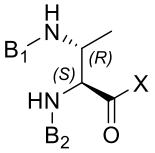

FF12A

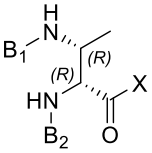

FF12B

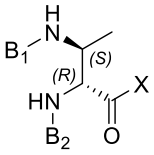

FF12C

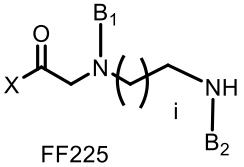

FF12D

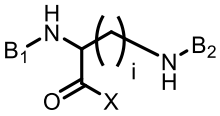

FF116A


FF116B


FF116C


FF116D


FF225


FF227

,

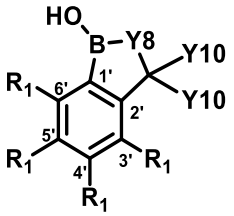
en donde X representa un punto de unión covalente a una amina de Z1b o a una amina de X1 cuando n' es 0;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

en donde B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

en donde cuando cada Z1c se selecciona de las Fórmulas FF225 y FF227, al menos uno de los B_1 y B_2 es la Fórmula F7,

en donde la Fórmula F7 es:



(F7)

en donde:

un R_1 representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

Y8 es O o NR, en donde R es un grupo alquilo (p. ej., grupo alquilo C_1-C_6) o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, en donde para al menos un F7 al menos un Y10 no es H.

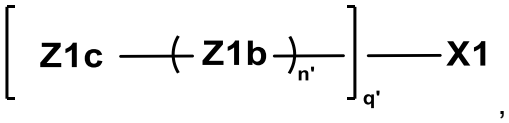
En algunas modalidades, cada Z1b es independientemente una porción enlazadora, y cada n' es 0, 1, 2,

3, 4, o 5, en donde al menos un n' es 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades, cada n' es 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades, cada n' es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto representado por

la Fórmula IB, un estereoisómero de este, una mezcla de estereoisómeros de este y una sal farmacéuticamente aceptable de este, con la condición de que el compuesto no sea ninguno de los Ejemplos 1-880 descritos en PCT/US2021/059802.

En algunas modalidades, el compuesto se representa por la Fórmula IB, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(Fórmula IB)

en donde:

cada n’ es 0, 1, 2, o 3, en donde al menos un n’ es 1, 2, o 3;

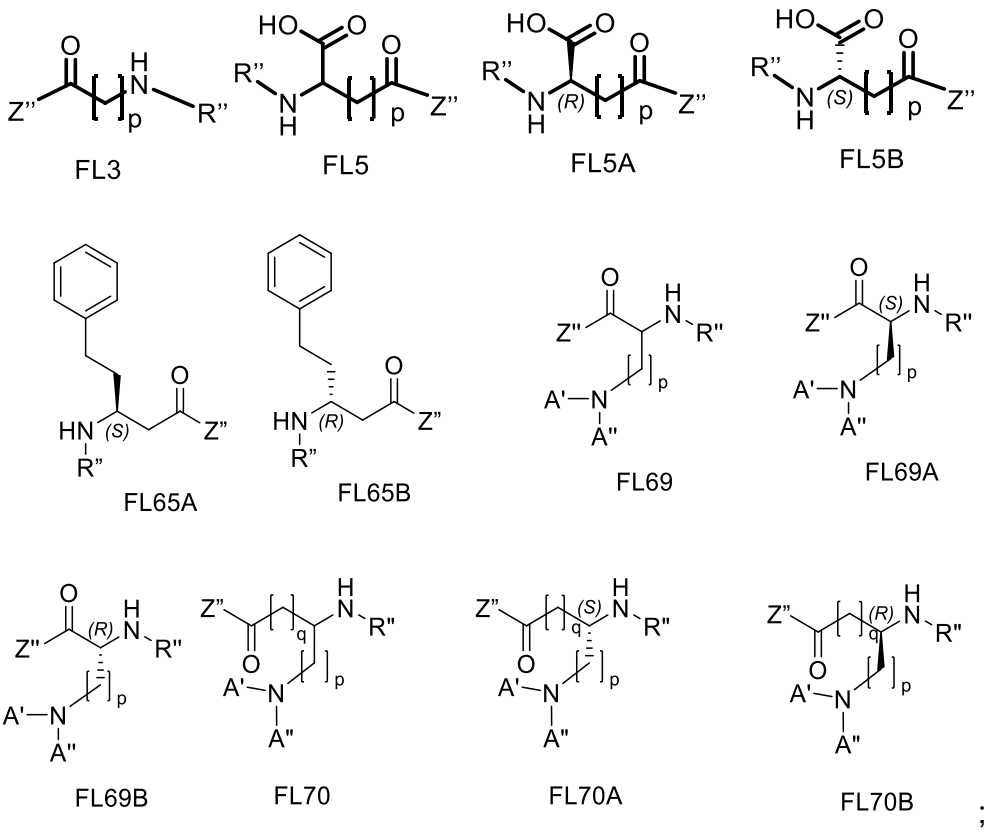
cada q’ es 1, 2, 3, o 4;

cada Z1b es independientemente una porción enlazadora, en donde cada Z1c se conjuga covalentemente directamente o mediante uno o más de Z1b con una amina de X1, con la condición de que Z1b no sea una porción que contiene diol, y

en donde una o más posiciones del compuesto pueden comprender un isótopo.

En algunas modalidades, cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b con una amina de X1, en donde cada Z1b se selecciona independientemente de las Fórmulas FL3, FL5, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B;

en donde FL3, FL5, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B son:



;

en donde:

R" representa un enlace covalente, directo o indirecto, a Z1c;

Z" representa un enlace covalente, directa o indirectamente, a X1;

A' se selecciona de H y un alquilo C_1 a C_{20}; y

A'' es un grupo acilo C_2-C_{20} termina opcionalmente en un grupo ácido, en donde uno o más átomos de carbono del grupo acilo C_2-C_{20} se reemplazan opcional e independientemente con un grupo seleccionado de C(=O), O, NH, NH_2, S, S(O), SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5

miembros, heteroarilo de 6 miembros, y en donde el grupo acilo C_2-C_{20}, NH, NH_2, SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, y heteroarilo de 6 miembros se sustituye cada uno independientemente con 0, 1, 2, 3, o 4 R_x,

en donde R_x se selecciona de alquilo C_1-C_5, halógeno (p. ej., F, Cl, Br, I), haloalquilo C_1-C_5, ácido carboxílico, hidroxilo, -O-alquilo C_1-C_5, -$S(=O)_2NH_2$, NH_2, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, fenilo, y heteroarilo de 6 miembros;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

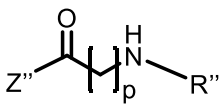
q es 1, 2, 3, 4, o 5, y

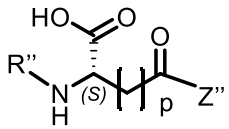
cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada.

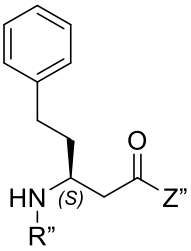
En algunas modalidades, A' es H. En algunas modalidades, A' es alquilo C_1-C_{20}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{18}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{16}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{14}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{12}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{10}. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_8. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_4. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo,

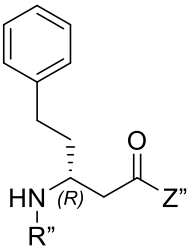
isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo. En algunas modalidades, “alquilo” es un hidrocarburo de cadena lineal. En algunas modalidades, “alquilo” es un hidrocarburo ramificado.

En algunas modalidades, cada Z1b se selecciona independientemente de:

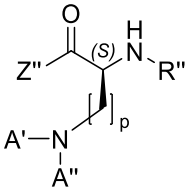

FL3


FL5B


FL65A


FL65B

, y

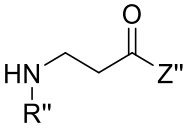

FL69A

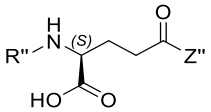
;

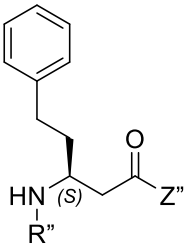
en donde:

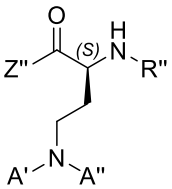
p es 1, 2, 3, 4, o 5.

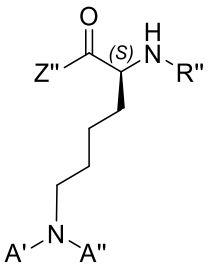
En algunas modalidades, cada Z1b se selecciona independientemente de:


,

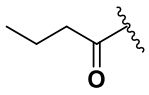

,


,

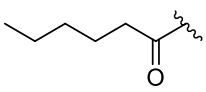

, y


.

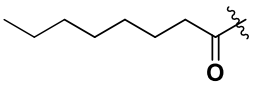
En algunas modalidades, cada A” se selecciona independientemente de:



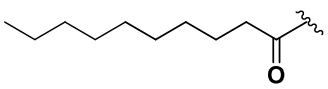
AB-1



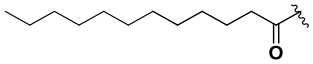
AB-2



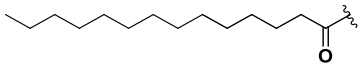
AB-3



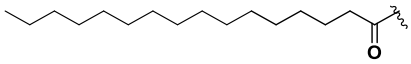
AB-4



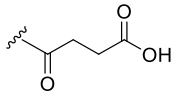
AB-5



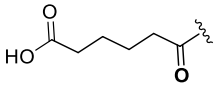
AB-6



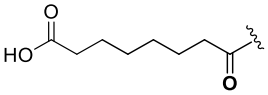
AB-7



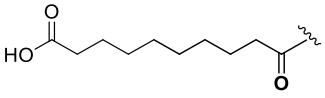
AB-8



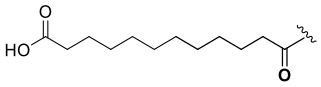
AB-9



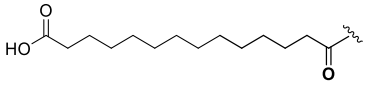
AB-10



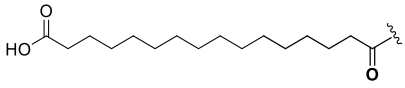
AB-11



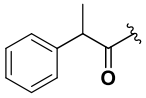
AB-12



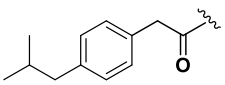
AB-13



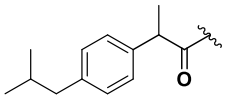
AB-14



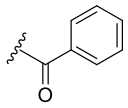
AB-15



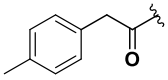
AB-16



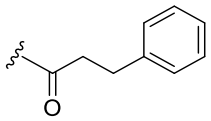
AB-17



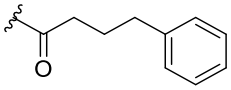
AB-18



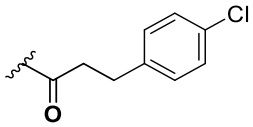
AB-19



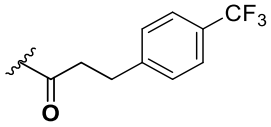
AB-20



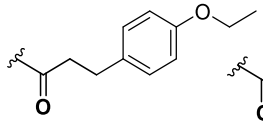
AB-21



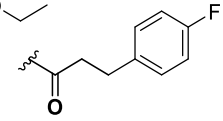
AB-22



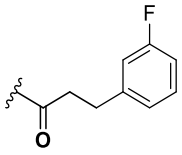
AB-23



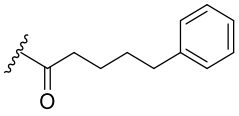
AB-24



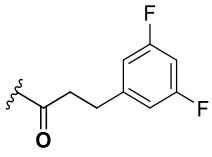
AB-25



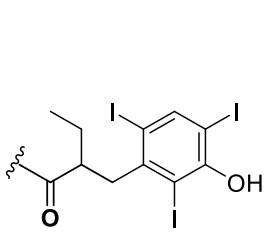
AB-26



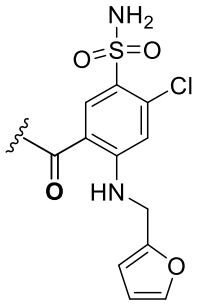
AB-27



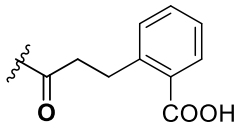
AB-28



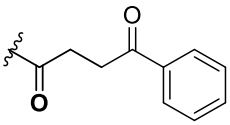
AB-29



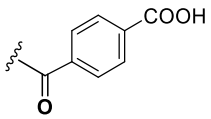
AB-30



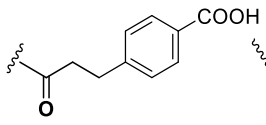
AB-31



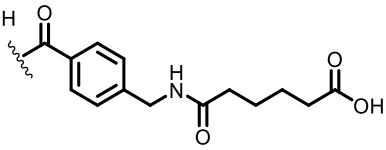
AB-32



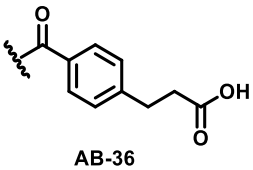
AB-33



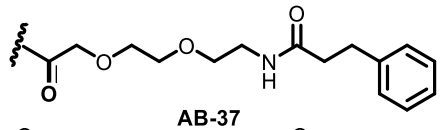
AB-34



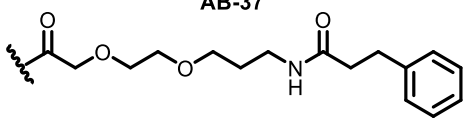
AB-35



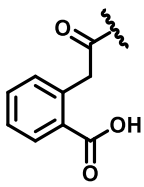
AB-36



AB-37

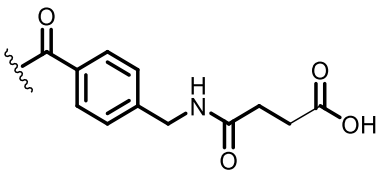


AB-37A



AB-38

, y



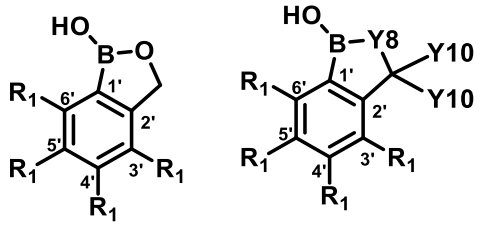
AB-39

.

En algunas modalidades, cada A' se selecciona independientemente de AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5, AB-7, AB-8, AB-9, AB-10, AB-11, AB-12, AB-13, AB-14, AB-15, AB-16, AB-17, AB-18, AB-19, AB-20, AB-21, AB-22, AB-23, AB-24, AB-25, AB-26, AB-27, AB-28, AB-29, AB-30, AB-31, AB-32, AB-33, AB-34, AB-35, AB-36, AB-37, AB-38, y AB-39. En algunas modalidades, cada A" se selecciona independientemente de AB-1, AB-2, AB-3, AB-4, AB-5, AB-7, AB-8, AB-9, AB-10, AB-11, AB-12, AB-13, y AB-14. En algunas modalidades, cada A" se selecciona independientemente de AB-15, AB-16, AB-17, AB-18, AB-19, AB-20, AB-21, AB-22, AB-23, AB-24, AB-25, AB-26, AB-27, y AB-28.

En algunas modalidades, B_1 y B_2 se seleccionan independientemente de las Fórmulas F2 y F7,

en donde las Fórmulas F2 y F7 son:



(F2) (F7) ;

en donde:

un R_1 representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

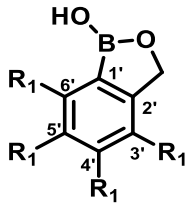
cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

Y8 es O, o Y8 es NR, en donde R es un grupo alquilo (p. ej., grupo alquilo C_1-C_6) o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, en donde para al menos un F7 al menos un Y10 no es H. En algunas modalidad, el R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c.

En algunas modalidades, B_1 y B_2 se seleccionan independientemente de la Fórmula F2,

en donde la Fórmula F2 es:



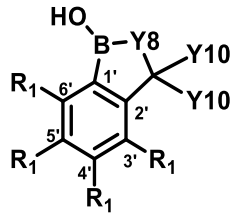
(F2) ;

en donde:

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, y OCF_3.

En algunas modalidades, B_1 y B_2 son independientemente de las Fórmulas F7,



(F7) ;

en donde:

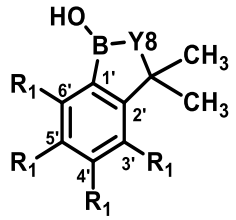
R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, y OCF_3;

Y8 es O o NR, en donde R es un grupo alquilo (p. ej., grupo alquilo C_1-C_6) o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, en donde para al menos un F7 al menos un Y10 no es H.

En algunas modalidades, B_1 y B_2 son independientemente de las Fórmulas F7A,



(F7A) ;

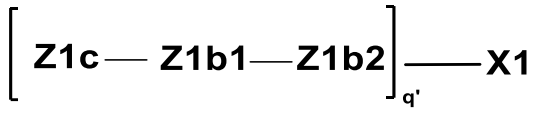
en donde:

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, y OCF_3.

En algunas modalidades, al menos un diboronato es F7 y en donde Y8 es O y cada Y10 es CH3. En algunas modalidades, cada R_1 restante se selecciona independientemente de (a) H, CF_3, y F; o (b) dos R_1 restantes son H y un R_1 restante es CF_3 o F. En algunas modalidades, al menos un R_1 en el B_1 o el B_2 es F o CF_3. En algunas modalidades, cada R_1 restante es H.

En algunas modalidades, el compuesto se representa por la Fórmula IE, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(Fórmula IE)

en donde:

q' es 2, 3, o 4;

cada Z1c y Z1b1 correspondiente se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

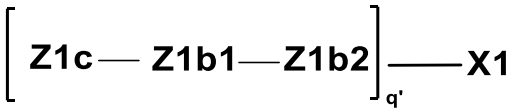
cada Z1b1 es un enlace o se selecciona de FL70, FL70A, y FL70B;

cada Z1b2 es FL3;

cada Z1c se conjuga covalentemente con Z1b1 a través de una amina en la posición beta o gamma de una cadena principal de Z1b1, y

en donde al menos un Z1c se conjuga covalentemente con al menos un Z1b1 seleccionado de FL70, FL70A, y FL70B.

En algunas modalidades, el compuesto se representa por la Fórmula IE, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(Fórmula IE)

en donde:

q' es 2, 3, o 4;

cada Z1c y Z1b1 correspondiente se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

cada Z1b1 es un enlace o se selecciona de FL70, FL70A, y FL70B;

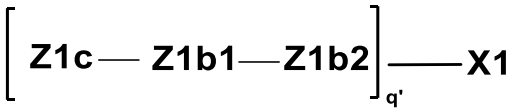
cada Z1b2 se selecciona de FL5, FL5A, y FL5B;

cada Z1c se conjuga covalentemente con Z1b1 a través de una posición beta o gamma de una cadena principal de Z1b1, y

en donde al menos un Z1c se conjuga covalentemente con al menos un Z1b1 seleccionado de FL70, FL70A, y FL70B.

En algunas modalidades, al menos un Z1c se conjuga con una amina en la posición beta de la cadena principal del Z1b.

En algunas modalidades, el compuesto se representa por la Fórmula **IE**, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(Fórmula IE)

en donde:

q’ es 2, 3, o 4;

cada Z1c y Z1b1 correspondiente se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

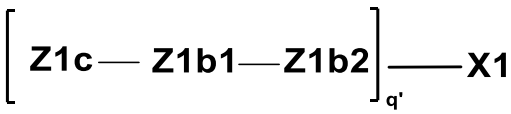
cada Z1b1 es un enlace o se selecciona de FL69, FL69A, y FL69B;

cada Z1b2 es FL3 o FL5B;

cada Z1c se conjuga covalentemente con Z1b1 a través de una amina en una posición alfa de una cadena principal del Z1b1, y

en donde al menos un Z1c se conjuga covalentemente con al menos un Z1b1 seleccionado de FL69, FL69A, y FL69B.

En algunas modalidades, el compuesto se representa por la Fórmula **IE**, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable de este:



(Fórmula IE)

en donde:

q’ es 2, 3, o 4;

cada Z1c correspondiente se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

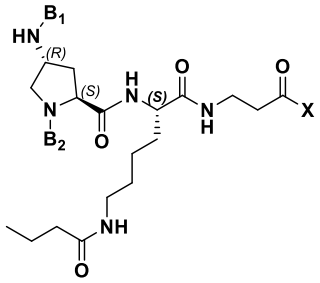
cada Z1b1 es un enlace;

cada Z1b2 es FL3; y

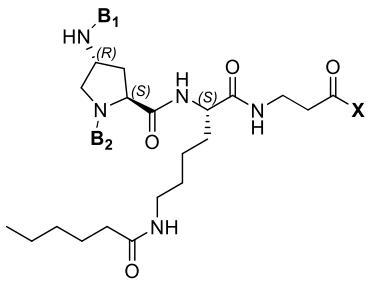
cada Z1c se conjuga covalentemente con Z1b2 a través de una amina en una posición beta de una cadena principal del Z1b2.

En algunas modalidades, el polipéptido comprende un agonista del receptor de insulina teniendo una cadena A y una cadena B. En algunas modalidades,

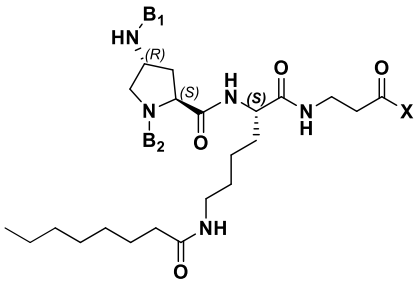
En algunas modalidades, cada Z1c se selecciona de las Fórmulas FFL-1 a FFL-68, en donde las Fórmulas FFL-1 a FFL-68 son:



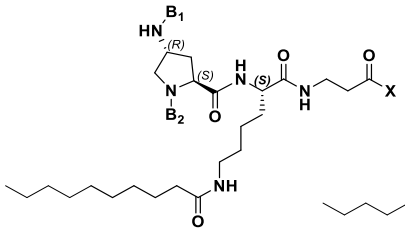
FFL-1



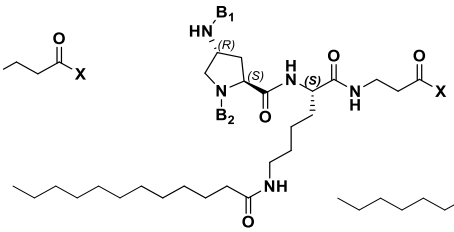
FFL-2



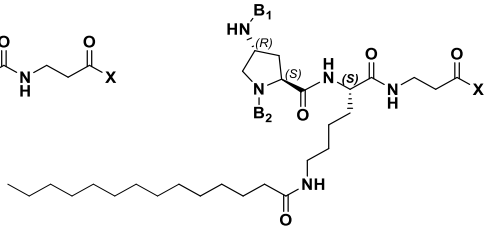
FFL-3



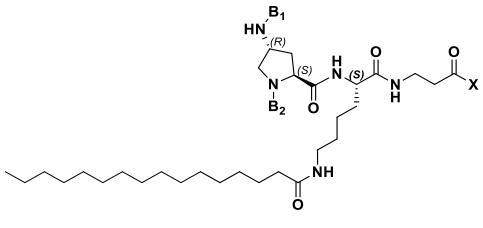
FFL-4



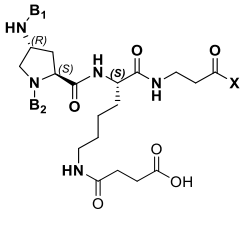
FFL-5



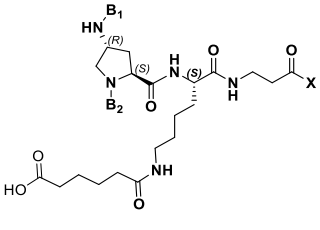
FFL-6



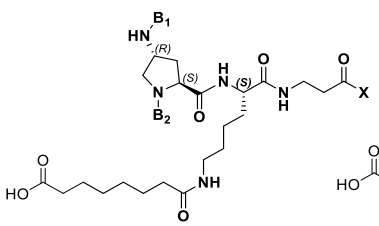
FFL-7



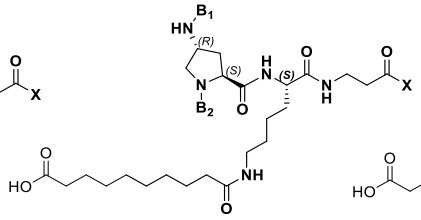
FFL-8



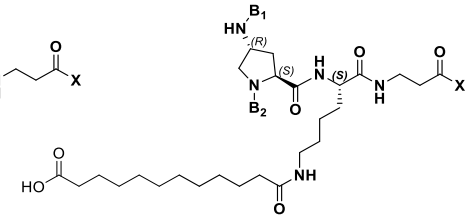
FFL-9



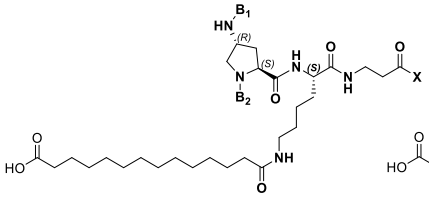
FFL-10



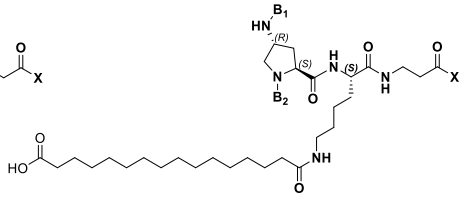
FFL-11



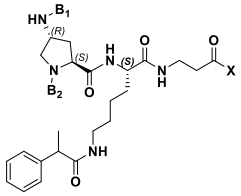
FFL-12



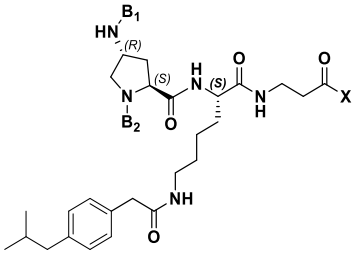
FFL-13



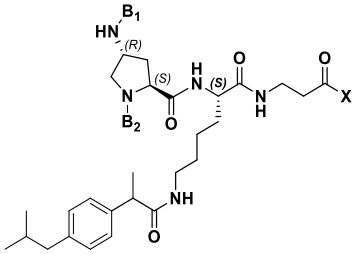
FFL-14



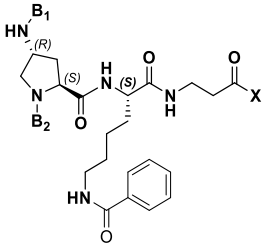
FFL-15



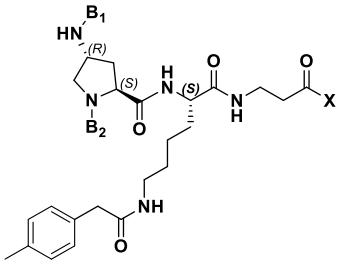
FFL-16



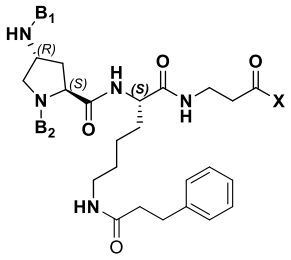
FFL-17



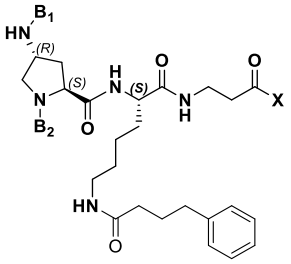
FFL-18



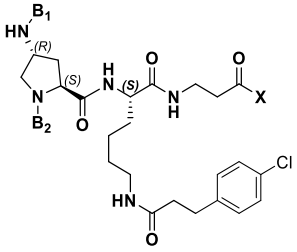
FFL-19



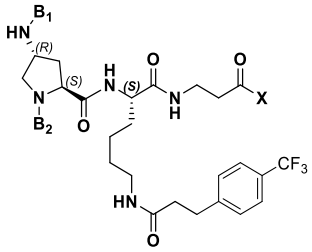
FFL-20



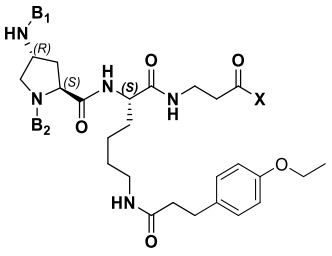
FFL-21



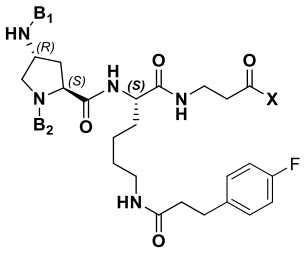
FFL-22



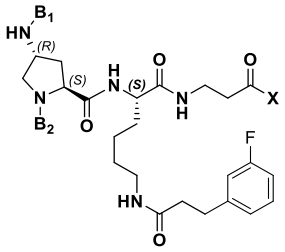
FFL-23



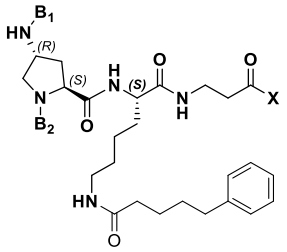
FFL-24



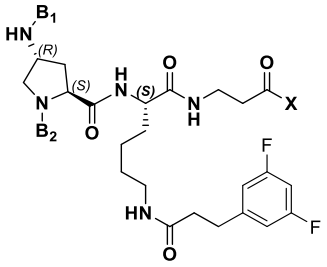
FFL-25



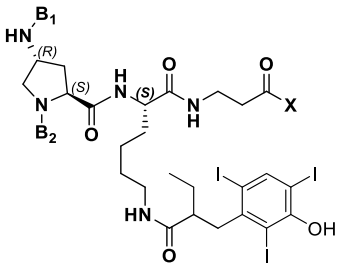
FFL-26



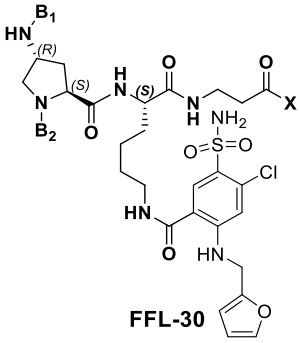
FFL-27



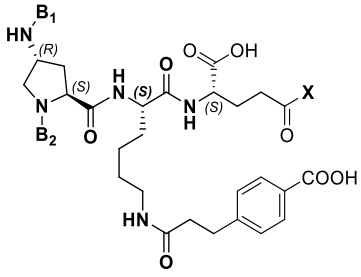
FFL-28



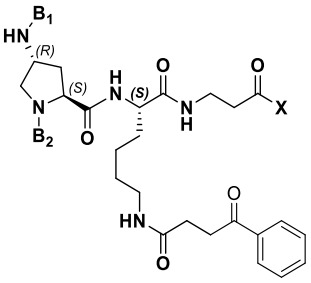
FFL-29



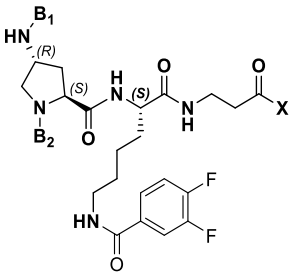
FFL-30



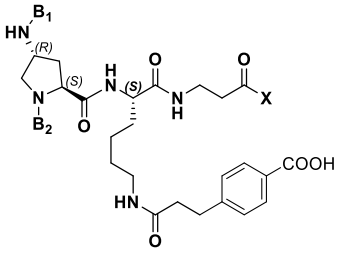
FFL-31



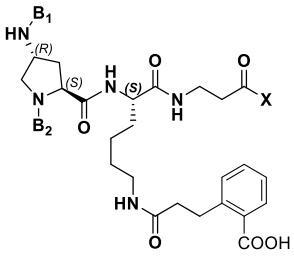
FFL-32



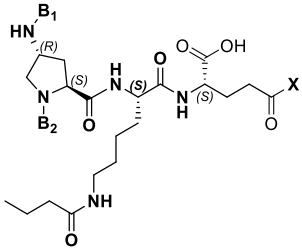
FFL-33



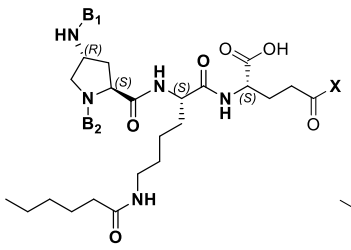
FFL-34



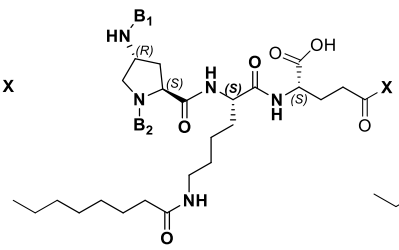
FFL-35



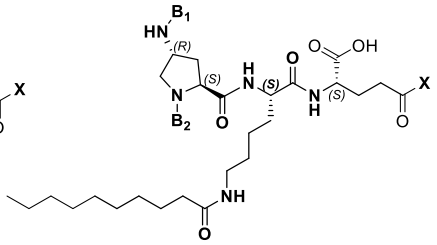
FFL-36



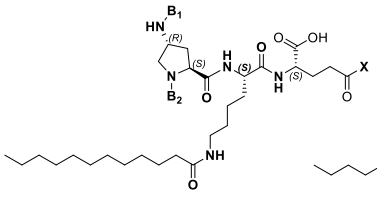
FFL-37



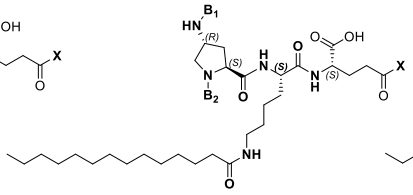
FFL-38



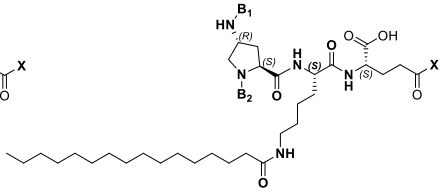
FFL-39



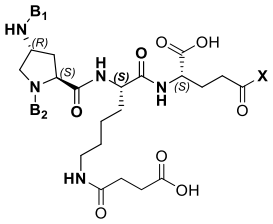
FFL-40



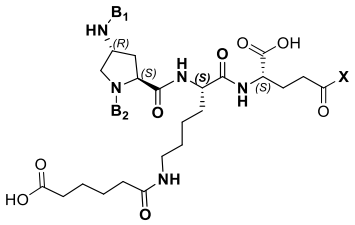
FFL-41



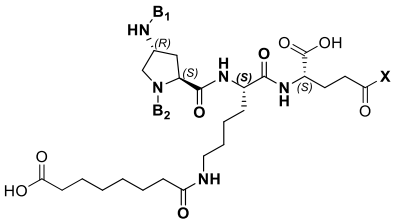
FFL-42



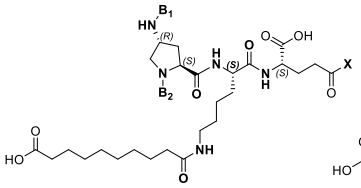
FFL-43



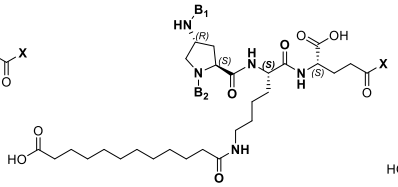
FFL-44



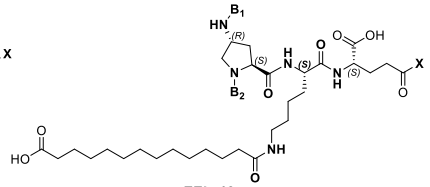
FFL-45



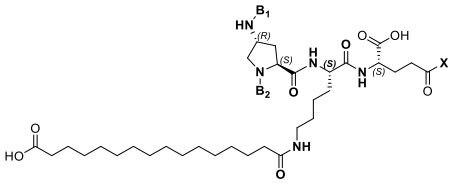
FFL-46



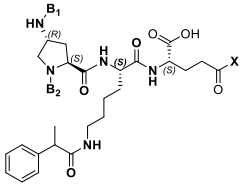
FFL-47



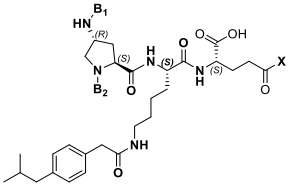
FFL-48



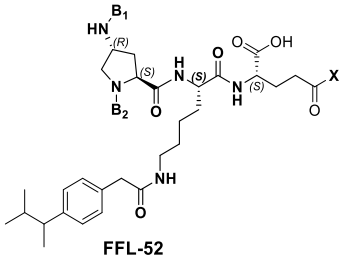
FFL-49



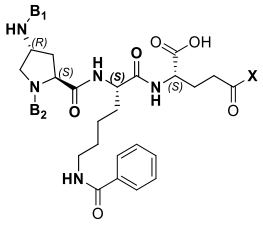
FFL-50



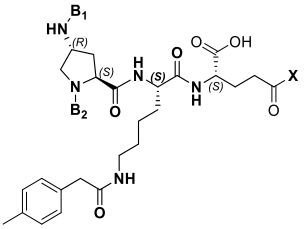
FFL-51



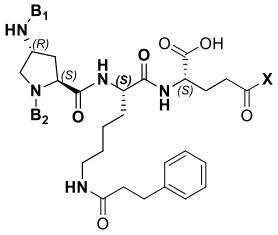
FFL-52



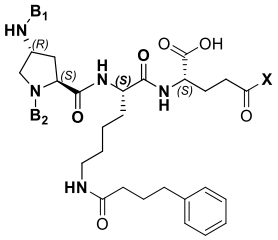
FFL-53



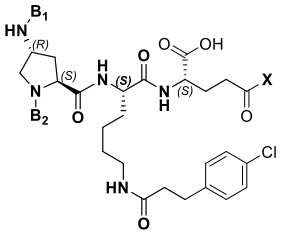
FFL-54



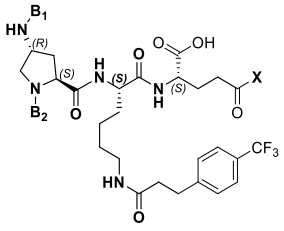
FFL-55



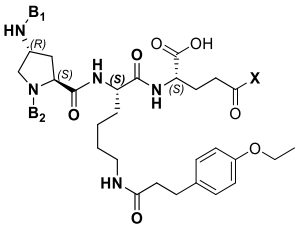
FFL-56



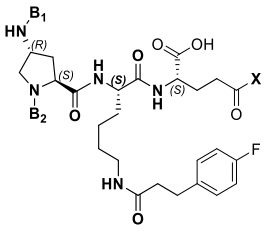
FFL-57



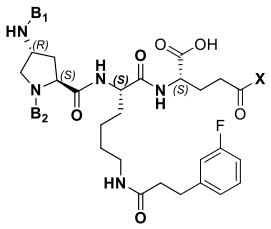
FFL-58



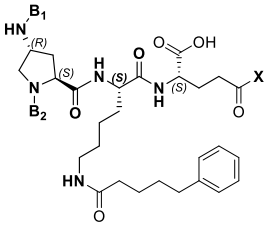
FFL-59



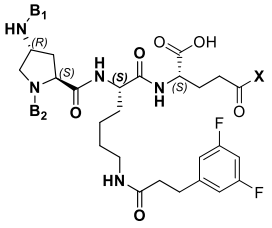
FFL-60



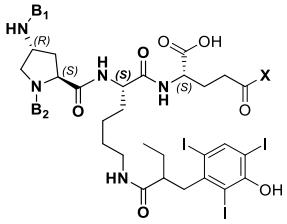
FFL-61



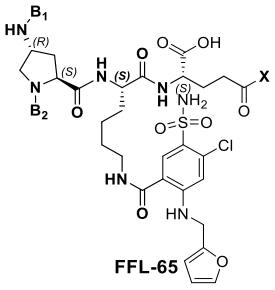
FFL-62



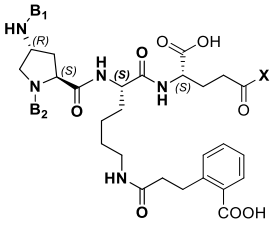
FFL-63



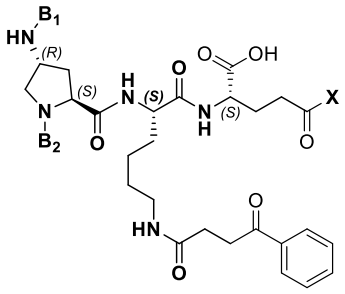
FFL-64



FFL-65

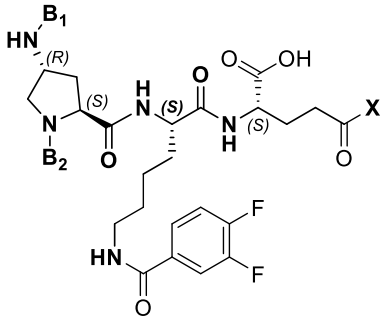


FFL-66



FFL-67

, y



FFL-68

, o estereoisómeros de estos;

en donde X representa un punto de unión covalente a la amina en X1.

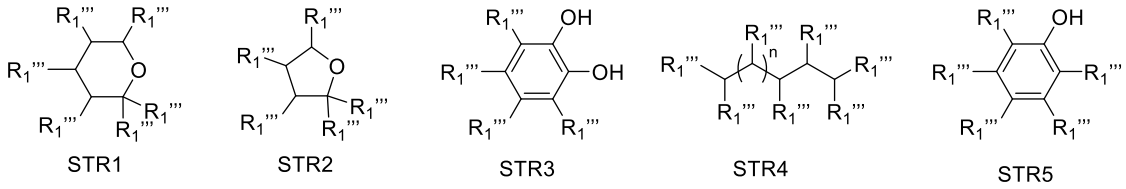
En algunas modalidades, B_1 y B_2 se seleccionan independientemente de las Fórmulas F2 y F7; en donde cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, CF_3, y F, en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b con una amina de X1 y cada uno de Z1c y el uno o más Z1b en combinación se seleccionan de las Fórmulas FFL 2-5, 9-12, 16, 20, 21, 27, 32, 34, 35, 37-40, 44-47, 51, 55, 56, 62, 66, y 67, o estereoisómeros de estos; en donde X representa un punto de unión covalente a la amina en X1.

En algunas modalidades, B_1 y B_2 son cada uno independientemente la Fórmula F2, en donde cada R_1 restante es independientemente seleccionado de H, CF_3, y F; en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b con una amina de X1 y cada uno de Z1c y el uno o más Z1b en combinación se seleccionan de las Fórmulas FFL 2-5, 9-12, 16, 20, 21, 27, 32, 34, 35, 37-40, 44-47, 51, 55, 56, 62, 66, y 67, o estereoisómeros de estos; en donde X representa un punto de unión covalente a la amina en X1.

En algunas modalidades, B_1 y B_2 son cada uno independientemente la Fórmula F7A, en donde cada R_1 restante es independientemente seleccionado de H, CF_3, y F; en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b con una amina de X1 y cada uno de Z1c y el uno o más Z1b en combinación se seleccionan de las Fórmulas FFL 2-5, 9-12, 16, 20, 21, 27, 32, 34, 35, 37-40, 44-47, 51, 55, 56, 62, 66, y 67, o estereoisómeros de estos; en donde X representa un punto de unión covalente a la amina en X1.

En algunas modalidades, el compuesto (*p. ej.*, Fórmula I o Fórmula IB) tiene afinidad para unirse a una o más proteínas glicadas o proteínas glicosiladas y/o porciones de azúcar o sacáridos o polisacáridos en la superficie de las células.

En algunas modalidades, q' es al menos 2 y al menos uno del Z1c es una porción de azúcar, una porción que contiene diol, y una porción que contiene poliol. En algunas modalidades, la porción de azúcar se selecciona de la Fórmula STR1, STR2, STR3, STR4, y STR5:



en donde:

un R_1''' representa el punto de unión a un Z1b;

cada R_1''' restante se selecciona independientemente de —H, —OR^3, —$N(R^3)_2$, —SR^3, —OH, —OCH_3, —OR^5, NHC(O)CH_3, —CH_2R^3, —C(O)NHOH, —NHC(O)CH_3,

—CH_2OH, —CH_2OR^5, —NH_2, —CH_2R^4, —R^6, y —R^7, en donde en STR1, STR2, y STR4 al menos uno del R_1''' restante es OH,

cada R^3 se selecciona independientemente de —H, acetilo, fosfato, —R^2, —SO_2R^2, —$S(O)R^2$, —$P(O)(OR^2)_2$, —$C(O)R^2$, —CO_2R^2, y —$C(O)N(R^2)_2$,

cada R^2 se selecciona independientemente de —H, un anillo alifático C_{1-6}, un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un alquilo (p. ej., alquilo C_1-C_6),

cada R^4 se selecciona independientemente de —H, —OH, —OR^3, —$N(R^3)_2$, —OR^5 y —SR^3;

cada R^5 se selecciona independientemente de un monosacárido, un disacárido, un trisacárido, una pentosa y una hexosa,

cada R^6 se selecciona independientemente de —$NCOCH_2$—, —$(OCH_2CH_2)_n$—, un grupo —O—alquileno C_{1-9}, y un grupo alquileno C_{1-9} sustituido en el que uno o más grupos metileno son opcionalmente reemplazados por —O—, —$(CH_2)_n$—, —OCH_2—, —$N(R^2)C(O)$—, —$N(R^2)C(O)N(R^2)$—, —SO_2—, —$SO_2N(R^2)$—, —$N(R^2)SO_2$—, —S—, —$N(R^2)$—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —$C(O)N(R^2)$—, o —$N(R^2)SO_2N(R^2)$—, en donde el índice n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8,

cada R^7 se selecciona independientemente de —$N(R^2)_2$, —F, —Cl, —Br, —I, —SH, —OR^2, —SR^2, —NH_2, —N_3, —$C{\equiv}CR^2$, —$CH_2C{\equiv}CH$, —$C{\equiv}CH$, —CO_2R^2, —$C(O)R^2$,—OSO_2R^2 —$N(R^2)_2$, —OR^2, —SR^2, y —CH_3, —CH_2NH_2, y

las estructuras STR1, STR2, STR3, STR4, y STR5 incluyen opcionalmente uno o más grupos protectores acetilo, acetileno, acetónido, y/o pinacol.

En algunas modalidades, X1 comprende una hormona humana polipeptídica, una agonista del receptor de insulina, una hormona endocrina, insulina, insulina humana, glucagón, amilina, relaxina, GLP-1, GIP, oxintomodulina, somatostatina, polipéptido inhibidor gástrico, polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, un péptido híbrido que comprende secuencias de dos o más hormonas polipeptídicas humanas, o un análogo de cualquiera de estas.

En algunas modalidades, X1 comprende una insulina que tiene una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende opcionalmente una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 25, 24051 y 24052, y la cadena B comprende opcionalmente una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24060, 24061, 24062, 24063, 24064, y 25000–25397.

En algunas modalidades, X1 comprende una insulina que tiene una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 24051, y 24052, y

en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24063, 25095, 25228, 25229, 25232, 25236, 25305, 25308, 25312, y 25380-25397;

cada Z1b se selecciona independientemente de FL3, FL5, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69A, y FL69B;

cada Z1c se selecciona independientemente de FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, y FF227, en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b a un residuo de lisina en X1; y

B_1 y B_2 son cada uno independientemente de la Fórmula F2 o Fórmula F7.

En algunas modalidades, cada B_1 y B_2 se selecciona independientemente de F2 y F7 y se conjuga covalentemente a Z1c usando un enlace amida,

cada Z1b se selecciona independientemente de (i) FL3, en donde p es 1, 2, o 3; (ii) FL5B, en donde p es 2, 3, o 4; (iii) FL65A; y (iv) FL69A, en donde p es 2, 3, o 4;

cada Z1c se selecciona independientemente de FF12A, FF116A, y FF227, en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más del Z1b a un residuo de lisina en X1; y

X1 es un polipéptido que comprende un agonista del receptor de insulina que tiene una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 24051, y 24052, y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24063, 25095, 25228, 25229, 25232, 25236, 25305, 25308, 25312, y 25380-25397, y en donde al menos dos lisinas en X1 se conjugan cada una independientemente con Z1b.

En algunas modalidades, al menos un Z1c es FF227 e i es 1.

En algunas modalidades, en la presente se proporcionan compuestos seleccionados del grupo que consiste en un polipéptido que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1, 24051, y 24052; y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de

las sec. con núms. de ident.: 24063, 25228, 25229, 25232, 25305, 25308, 25312, 25236, 25095, y 25380-25397.

En algunas modalidades, X1 es una insulina que comprende además de 1 a 5 residuos reemplazados, insertados, añadidos o mutados a un aminoácido que tiene una amina libre conjugada mediante uno o más del Z1b a un Z1c.

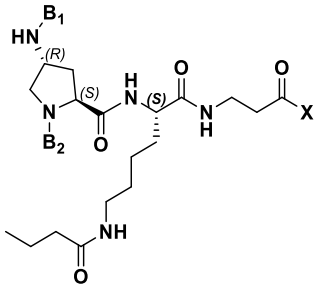
En algunas modalidades, al menos un Z1c se conjuga mediante uno o más del Z1b a una cadena lateral de amina libre de un aminoácido en X1 que se ha reemplazado, insertado o mutado en una insulina.

En algunas modalidades, un compuesto se representa por la Fórmula **IF**, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable de este:

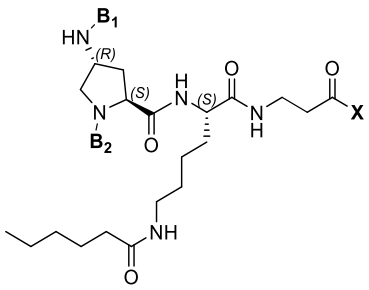
Z1c-enlazador

(Fórmula **IF**)

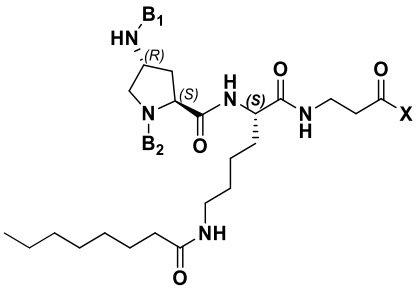
en donde el Z1c-enlazador se selecciona de:



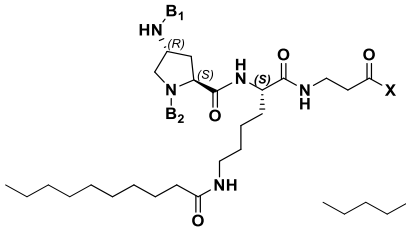
FFL-1



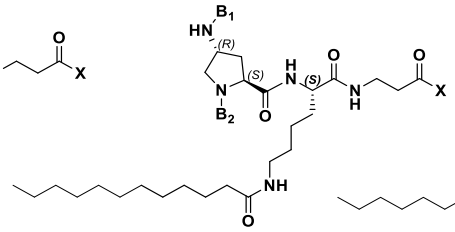
FFL-2



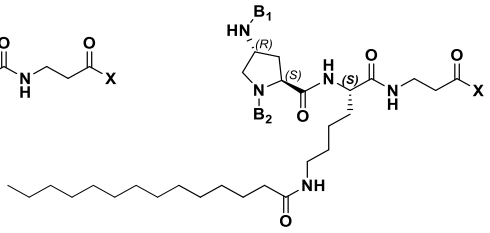
FFL-3



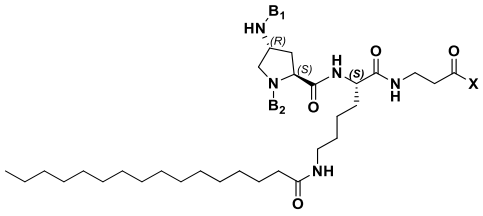
FFL-4



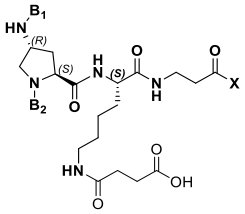
FFL-5



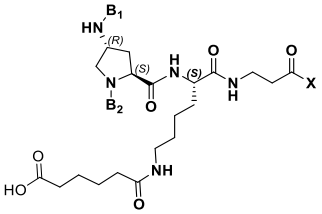
FFL-6



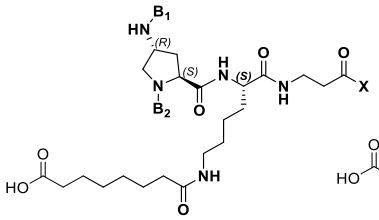
FFL-7



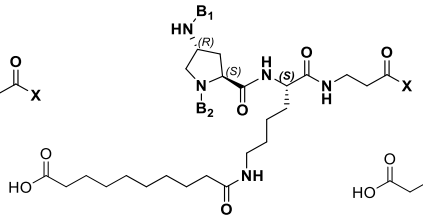
FFL-8



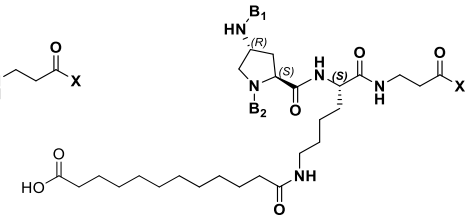
FFL-9



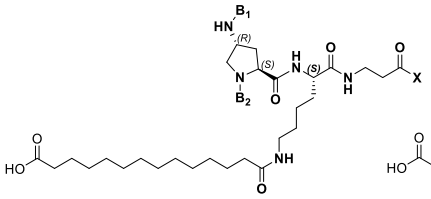
FFL-10



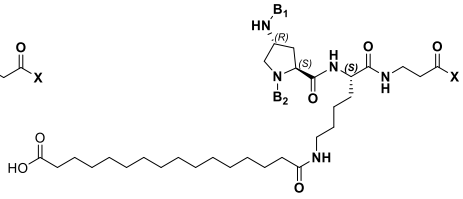
FFL-11



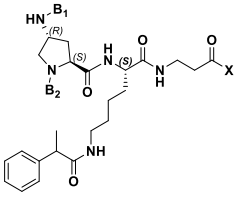
FFL-12



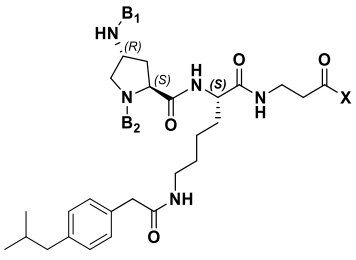
FFL-13



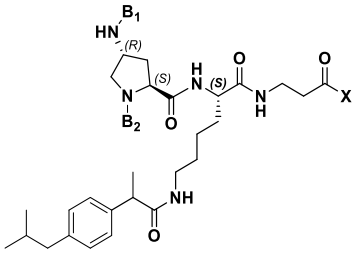
FFL-14



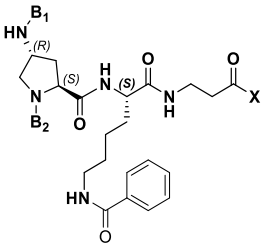
FFL-15



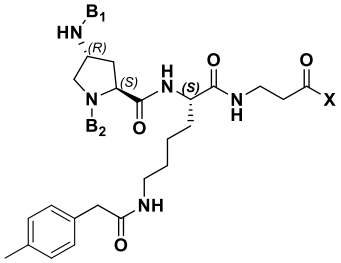
FFL-16



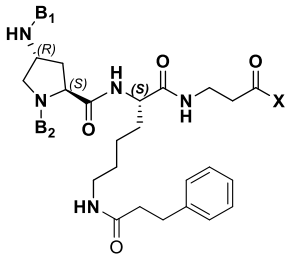
FFL-17



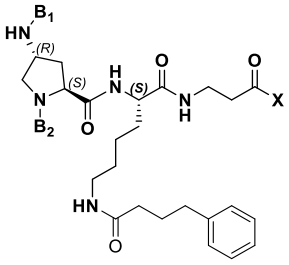
FFL-18



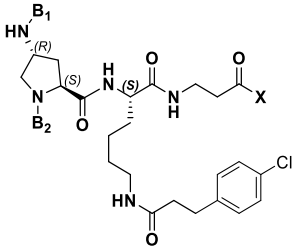
FFL-19



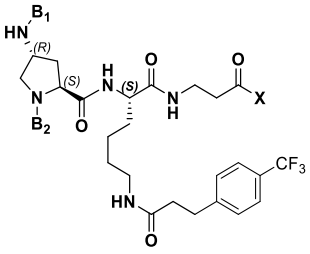
FFL-20



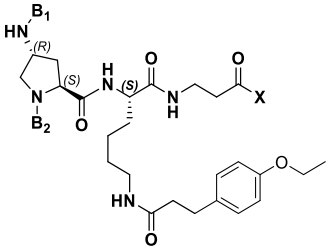
FFL-21



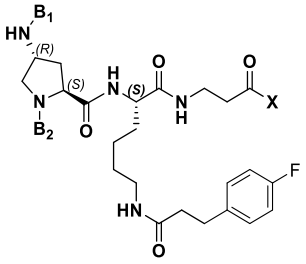
FFL-22



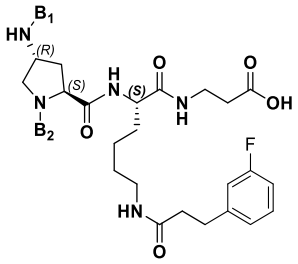
FFL-23



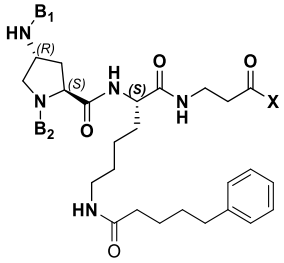
FFL-24



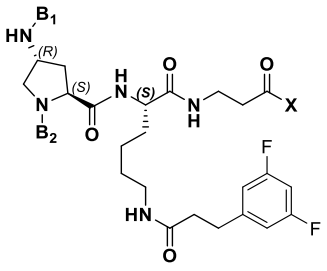
FFL-25



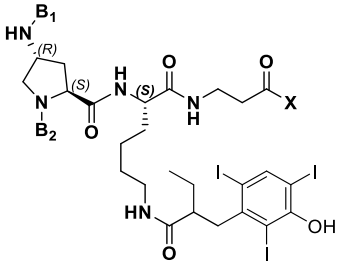
FFL-26



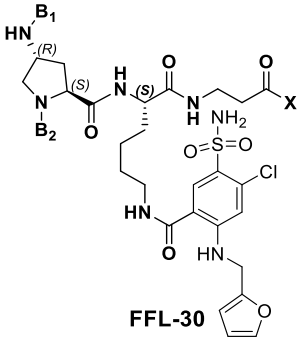
FFL-27



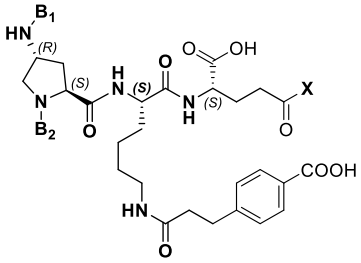
FFL-28



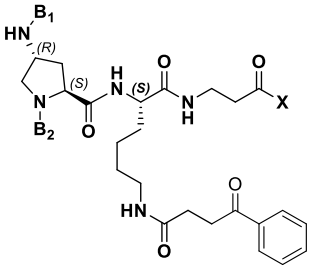
FFL-29



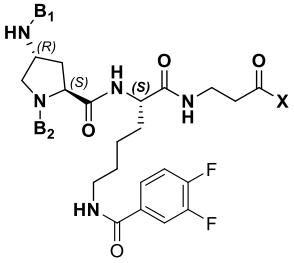
FFL-30



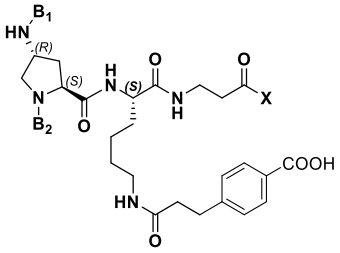
FFL-31



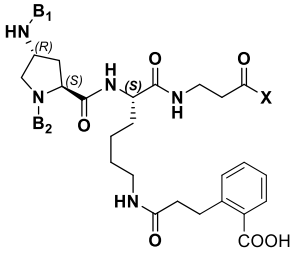
FFL-32



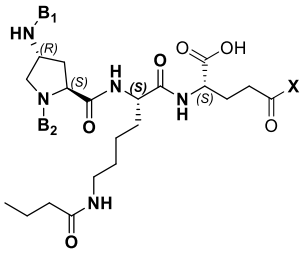
FFL-33



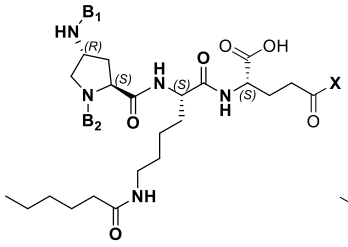
FFL-34



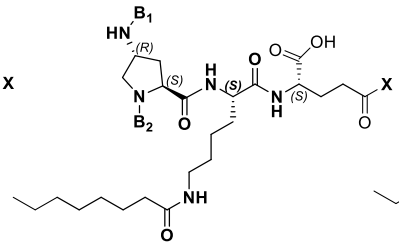
FFL-35



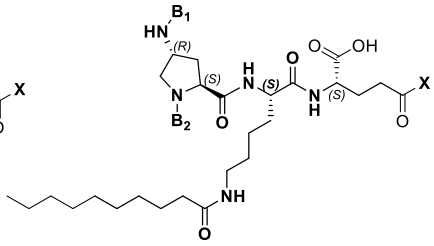
FFL-36



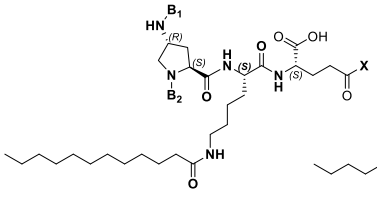
FFL-37



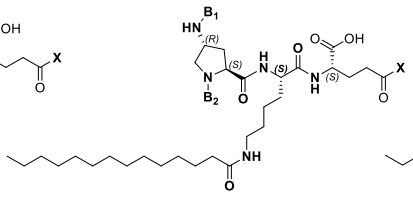
FFL-38



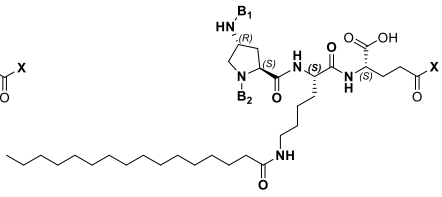
FFL-39



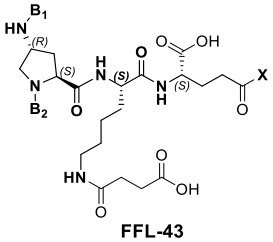
FFL-40



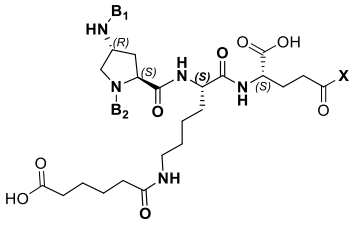
FFL-41



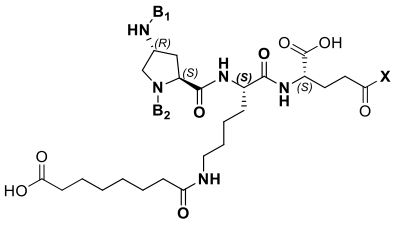
FFL-42



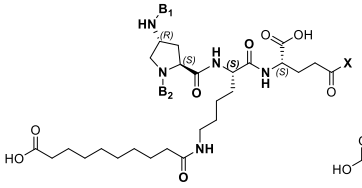
FFL-43



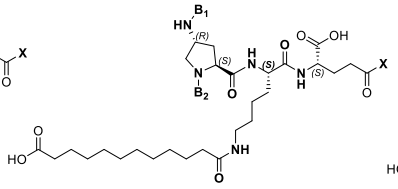
FFL-44



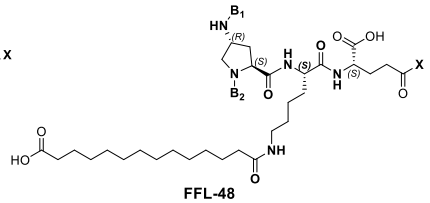
FFL-45



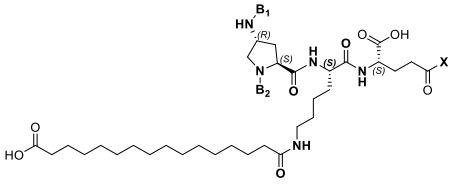
FFL-46



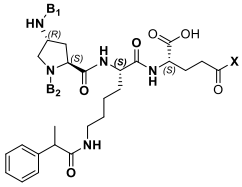
FFL-47



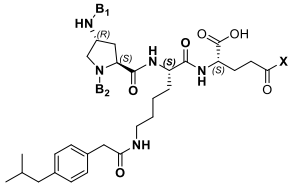
FFL-48



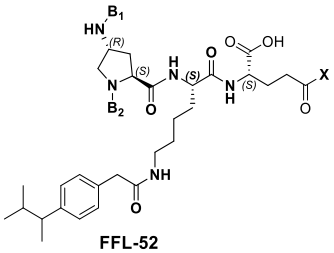
FFL-49



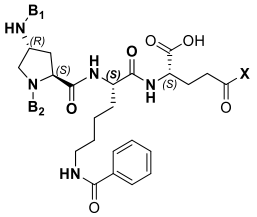
FFL-50



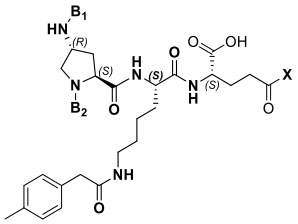
FFL-51



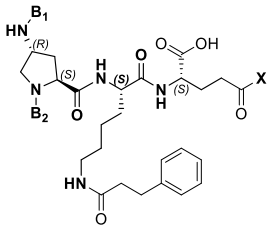
FFL-52



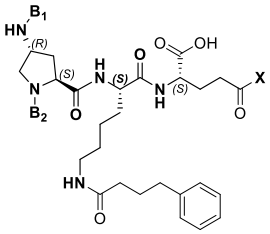
FFL-53



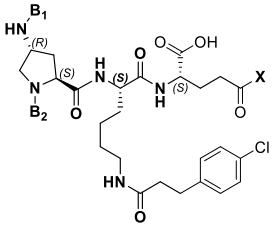
FFL-54



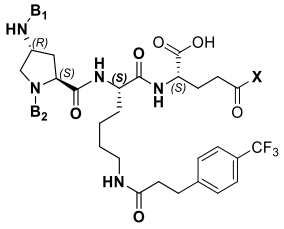
FFL-55



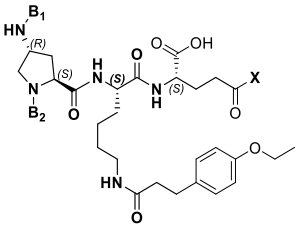
FFL-56



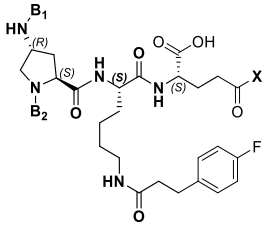
FFL-57



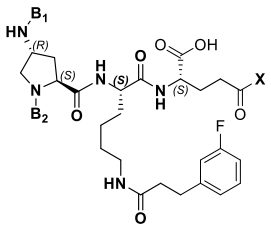
FFL-58



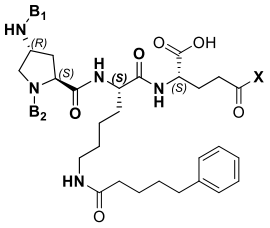
FFL-59



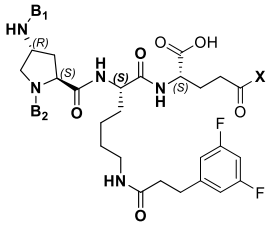
FFL-60



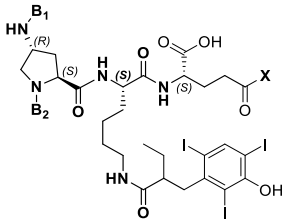
FFL-61



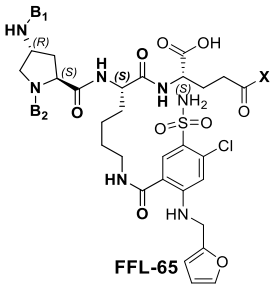
FFL-62



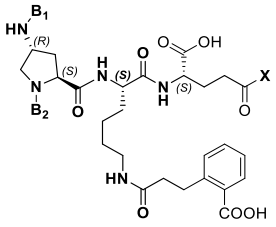
FFL-63



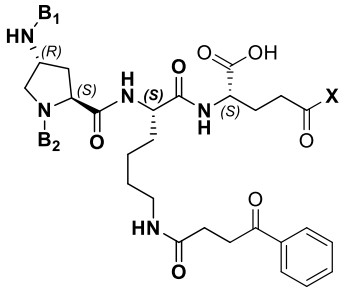
FFL-64



FFL-65

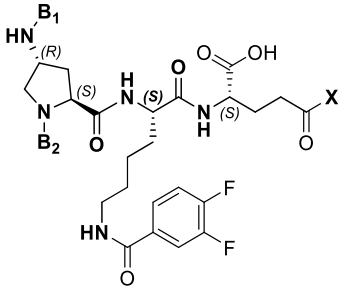


FFL-66



FFL-67

, y



FFL-68

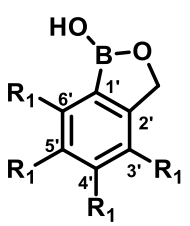
,

en donde X se selecciona de un grupo saliente, NH_2, y H; y

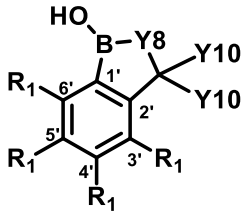
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro.

En algunas modalidades, el compuesto representado por la Fórmula (IF) comprende al menos un B_1 o B_2 independientemente seleccionado de las Fórmulas F2 y F7,

en donde las Fórmulas F2 y F7 son:



(F2)



(F7) ;

en donde:

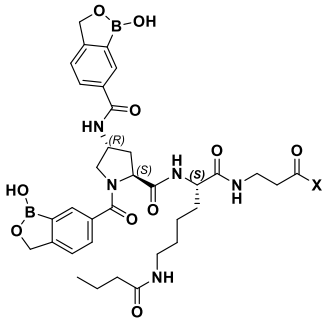
R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

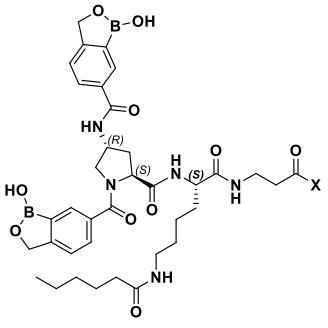
Y8 es O, o Y8 es NR, en donde R es un grupo alquilo (p. ej., grupo alquilo C_1-C_6) o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, en donde para al menos un F7 al menos un Y10 no es H.

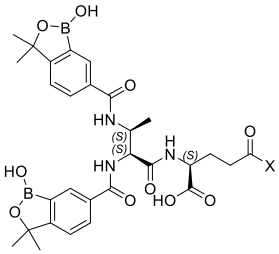
En algunas modalidades, el Z1c-enlazador (*es decir,* Fórmula IF) se selecciona de:



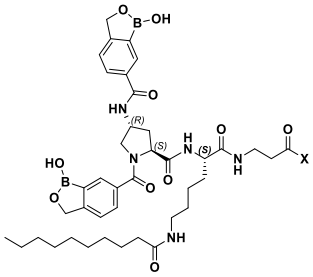
DSL-1



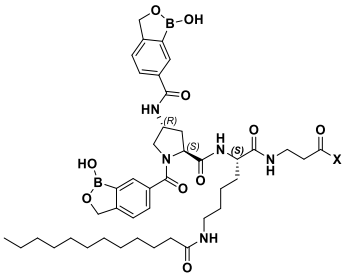
DSL-2



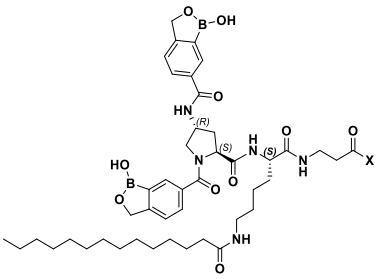
DSL-3



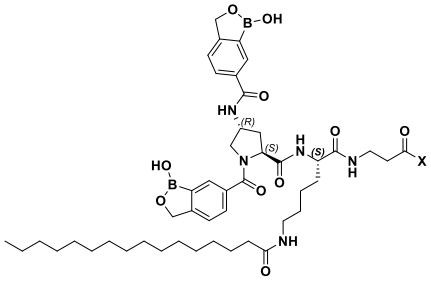
DSL-4



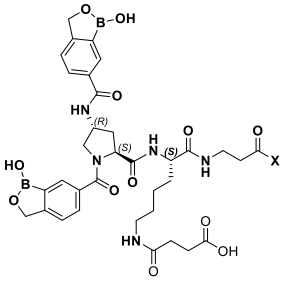
DSL-5



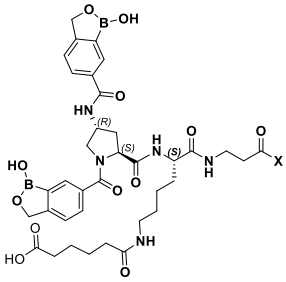
DSL-6



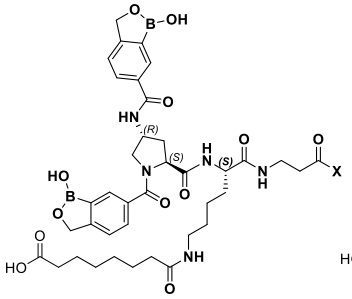
DSL-7



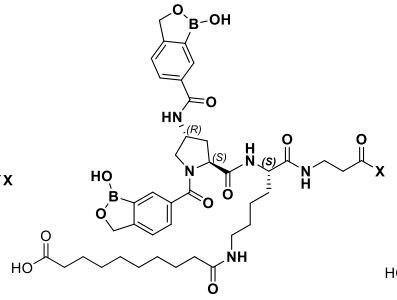
DSL-8



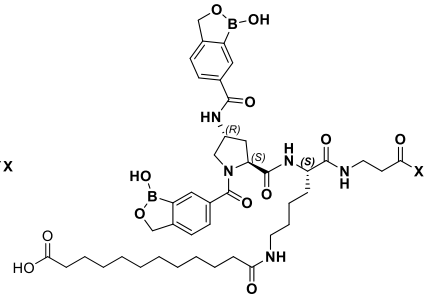
DSL-9



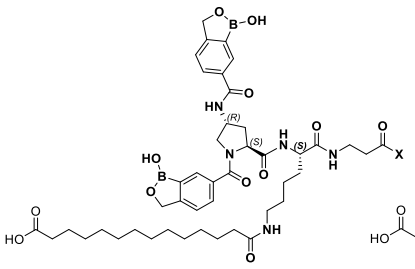
DSL-10



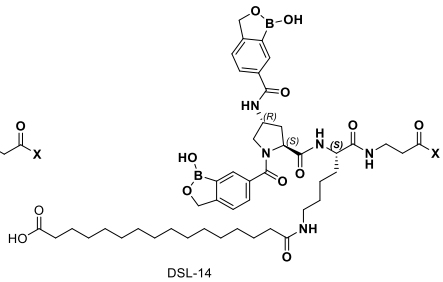
DSL-11



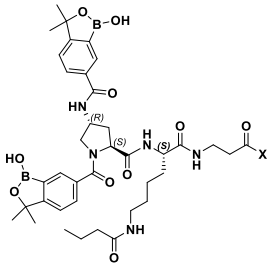
DSL-12



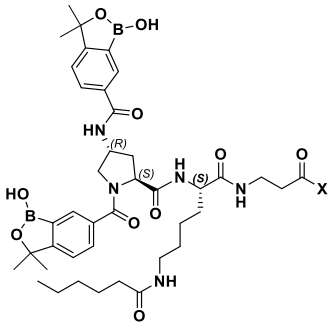
DSL-13



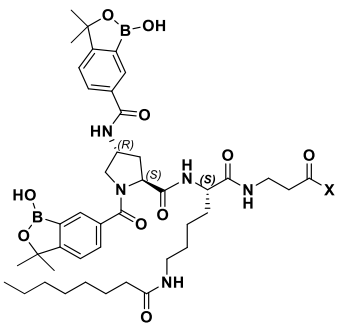
DSL-14



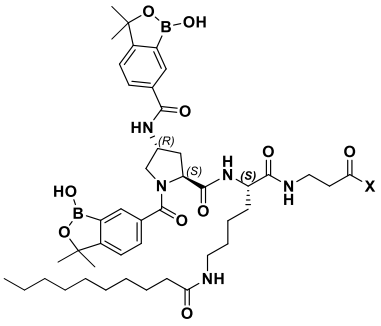
DSL-15



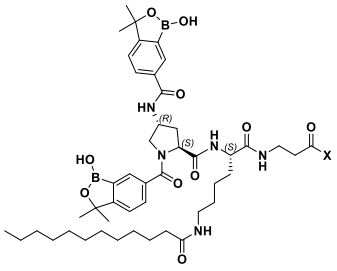
DSL-16



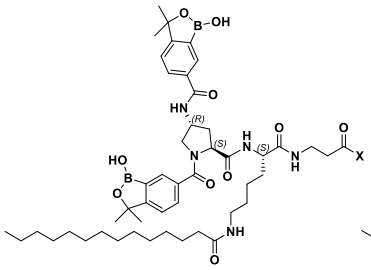
DSL-17



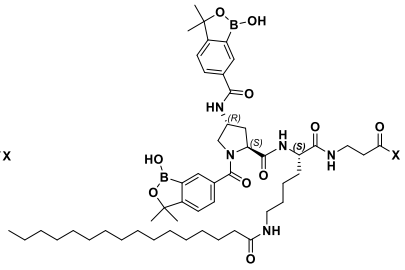
DSL-18



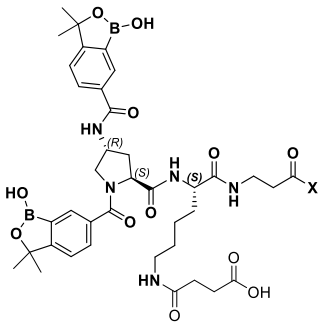
DSL-19



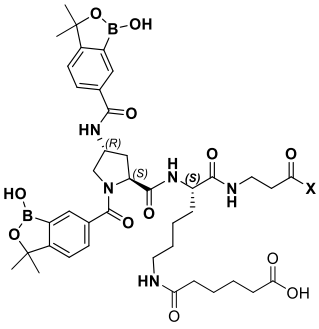
DSL-20



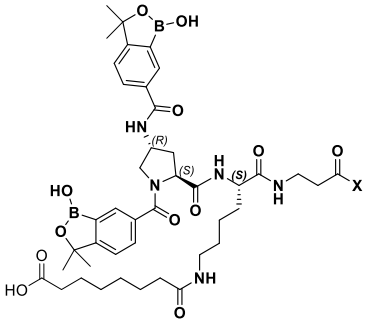
DSL-21



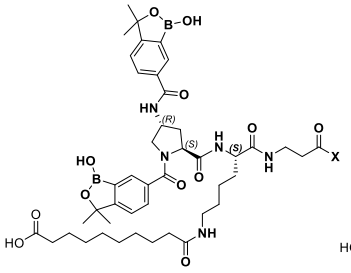
DSL-22



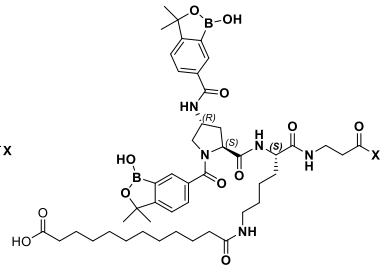
DSL-23



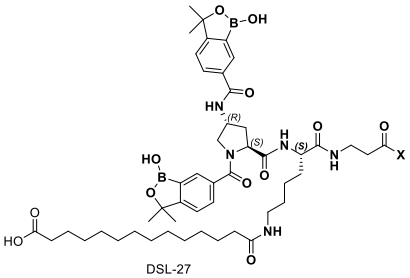
DSL-24



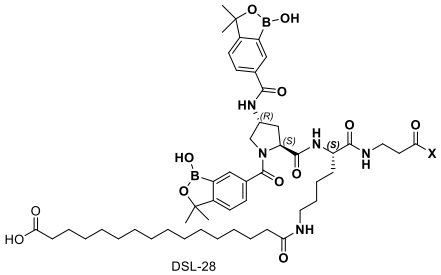
DSL-25



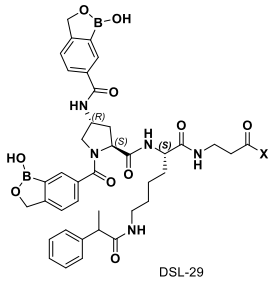
DSL-26



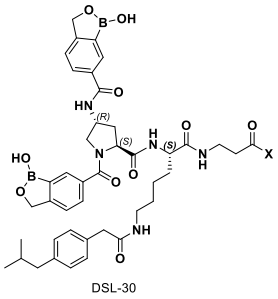
DSL-27



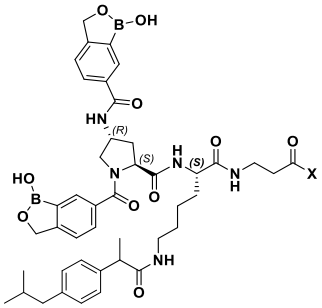
DSL-28



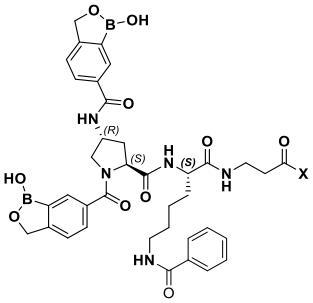
DSL-29



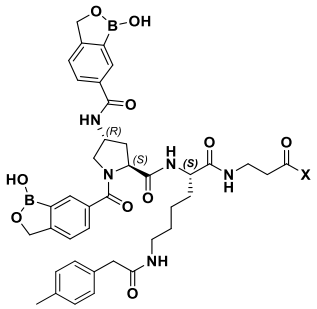
DSL-30



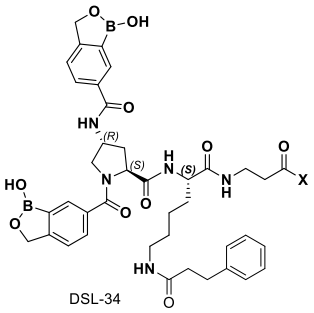
DSL-31



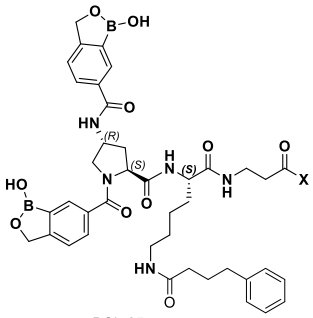
DSL-32



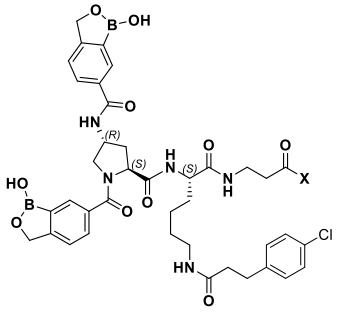
DSL-33



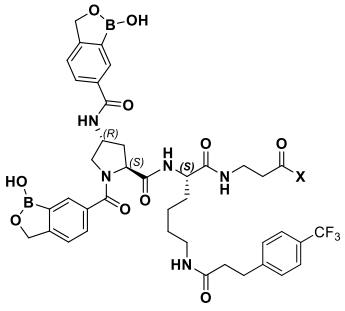
DSL-34



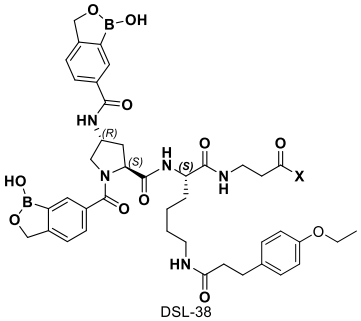
DSL-35



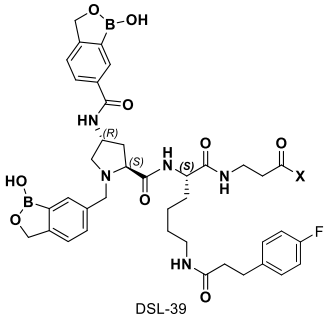
DSL-36



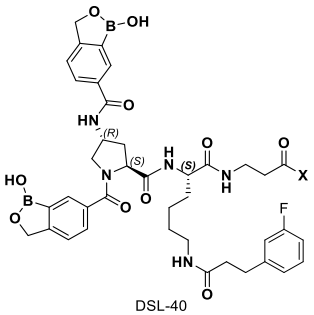
DSL-37



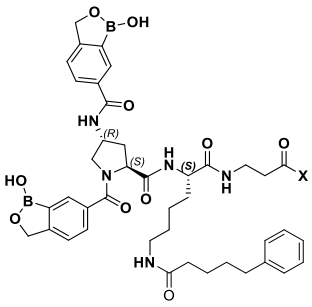
DSL-38



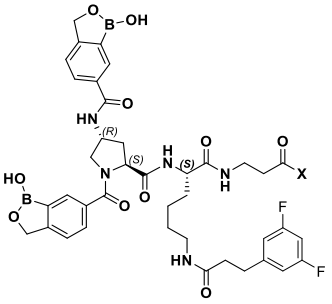
DSL-39



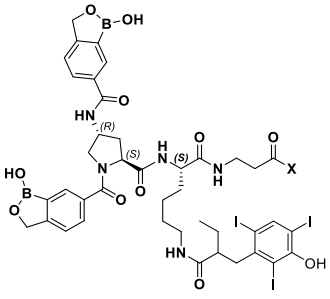
DSL-40



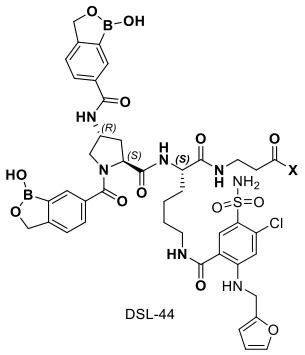
DSL-41



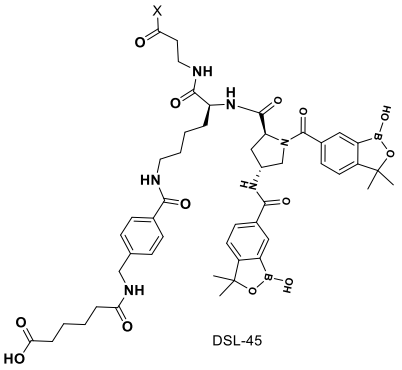
DSL-42



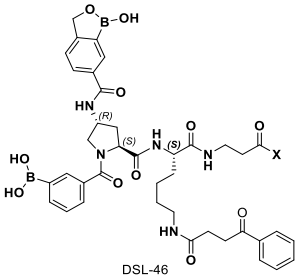
DSL-43



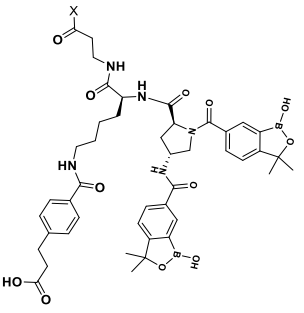
DSL-44



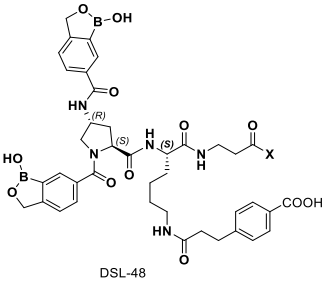
DSL-45



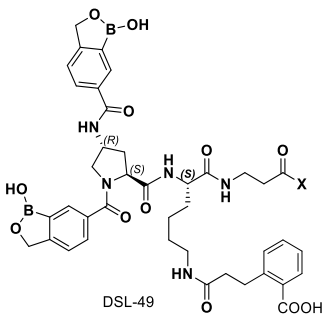
DSL-46



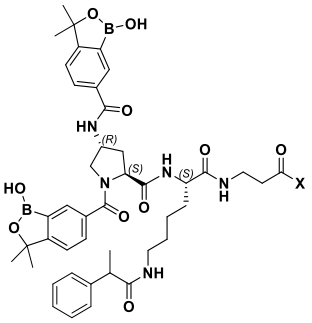
DSL-47



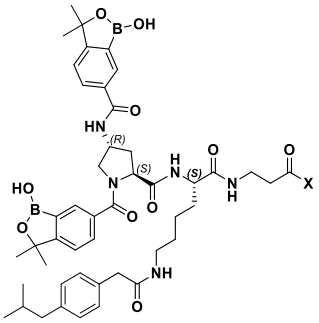
DSL-48



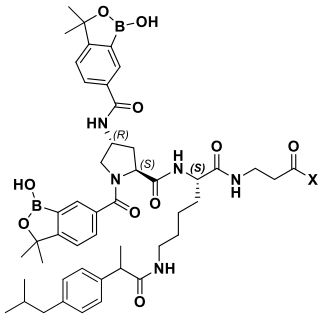
DSL-49



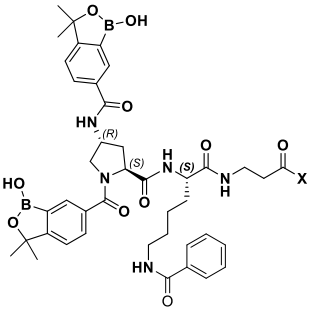
DSL-50



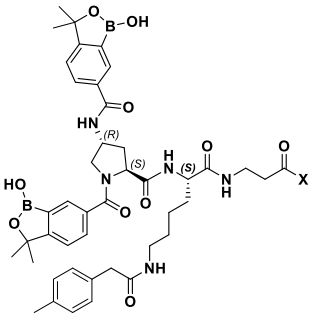
DSL-51



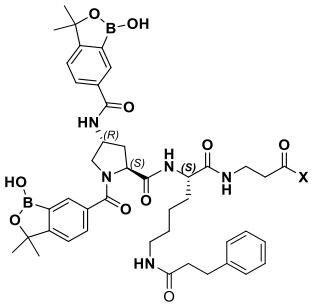
DSL-52



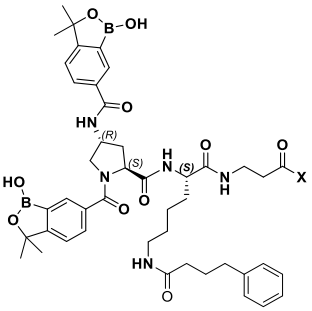
DSL-53



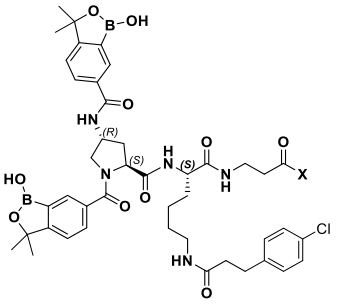
DSL-54



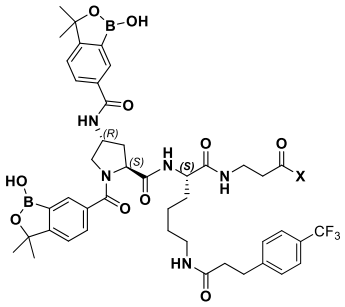
DSL-55



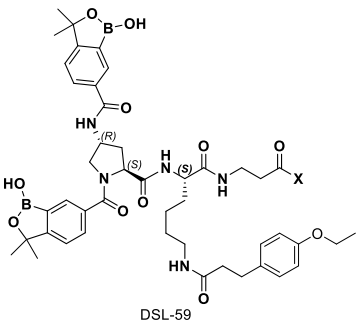
DSL-56



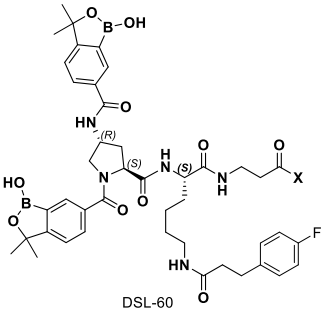
DSL-57



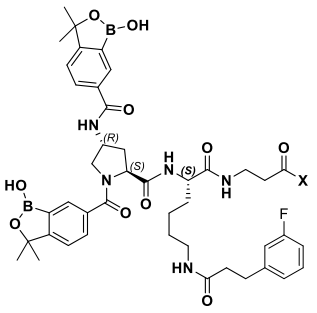
DSL-58



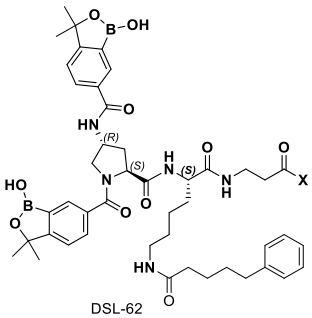
DSL-59



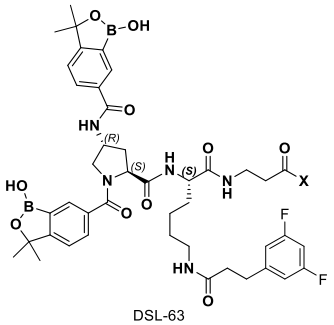
DSL-60



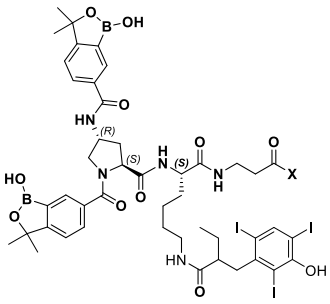
DSL-61



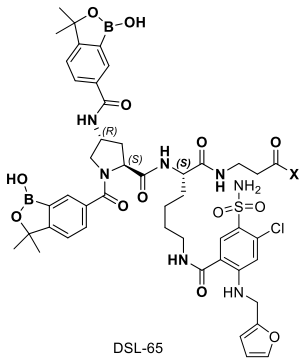
DSL-62



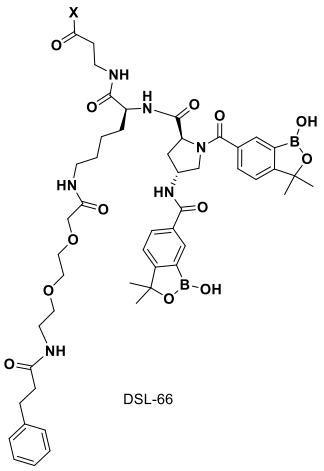
DSL-63



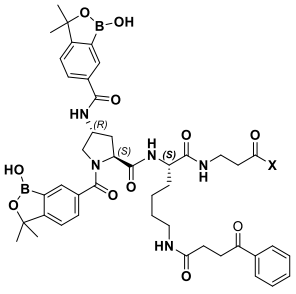
DSL-64



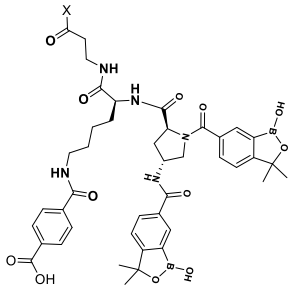
DSL-65



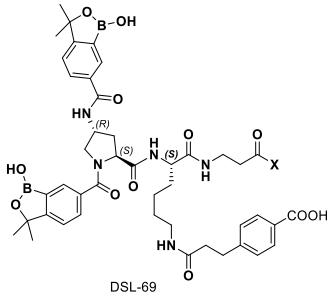
DSL-66



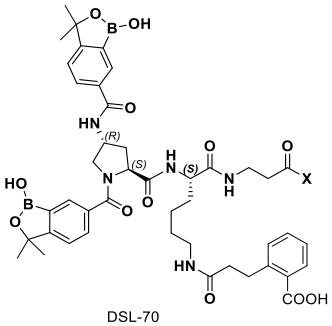
DSL-67



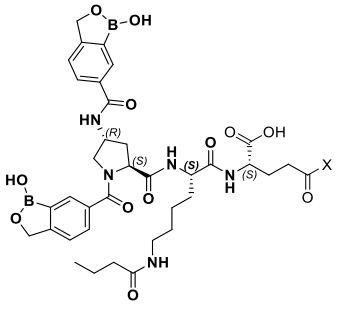
DSL-68



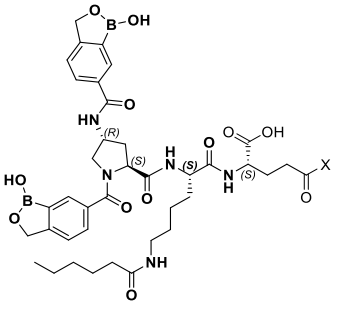
DSL-69



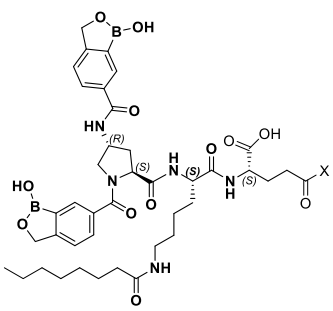
DSL-70



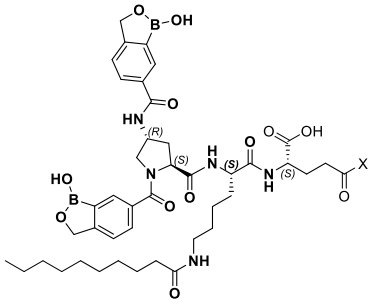
DSL-71



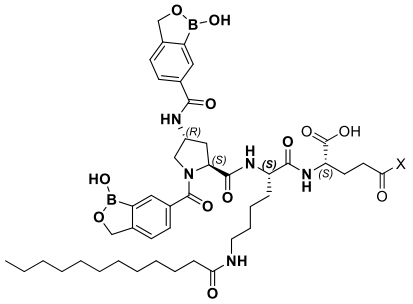
DSL-72



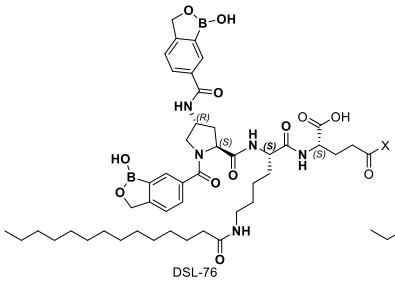
DSL-73



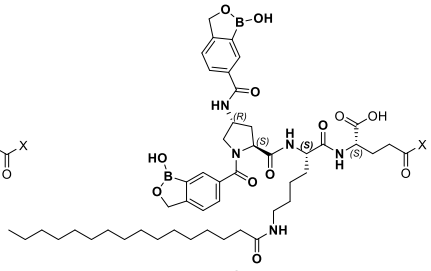
DSL-74



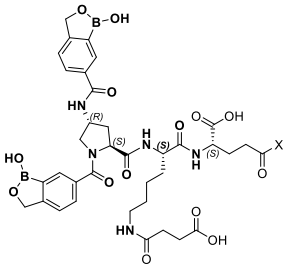
DSL-75



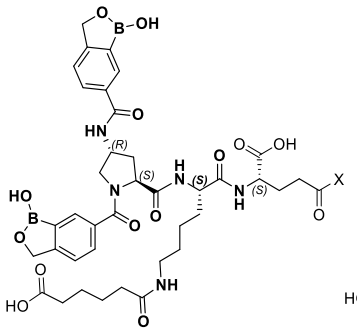
DSL-76



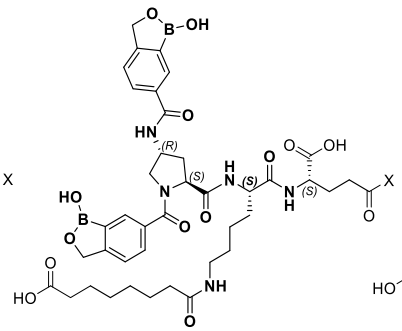
DSL-77



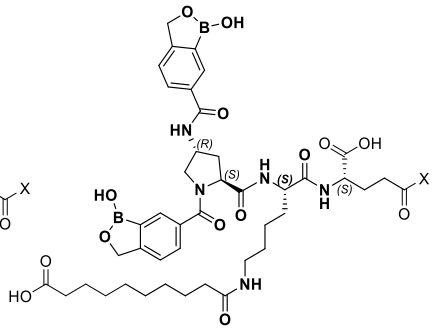
DSL-78



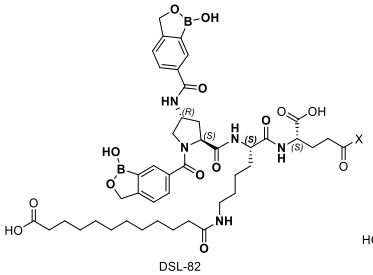
DSL-79



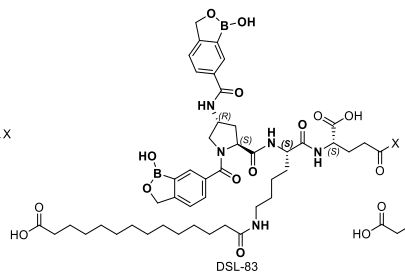
DSL-80



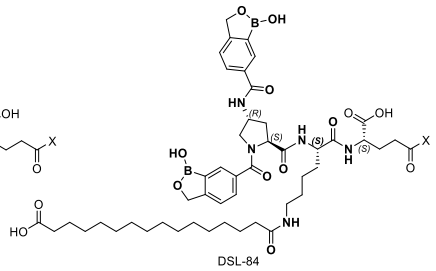
DSL-81



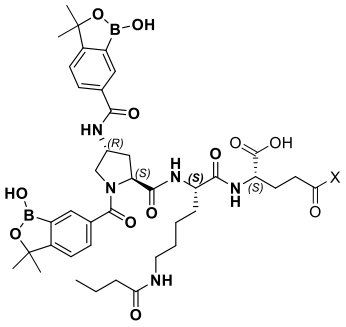
DSL-82



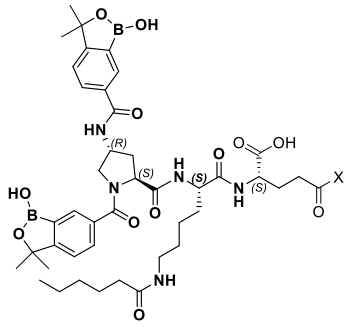
DSL-83



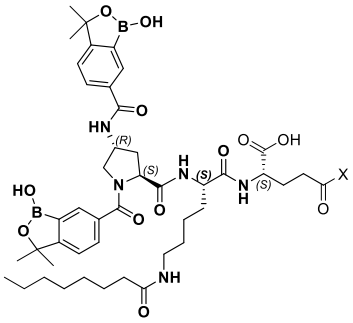
DSL-84



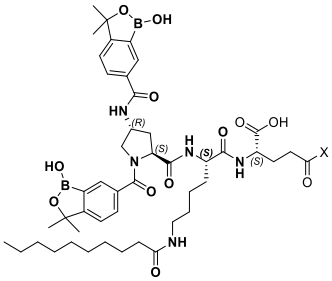
DSL-85



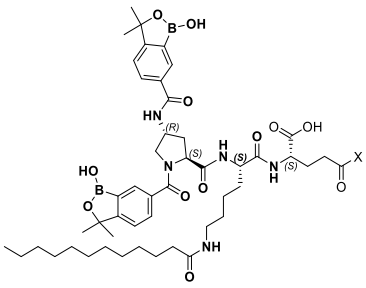
DSL-86



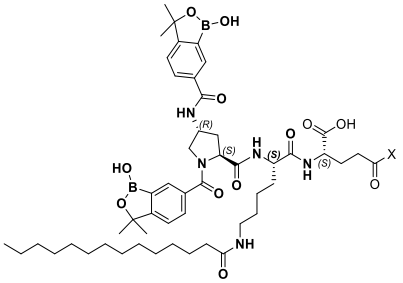
DSL-87



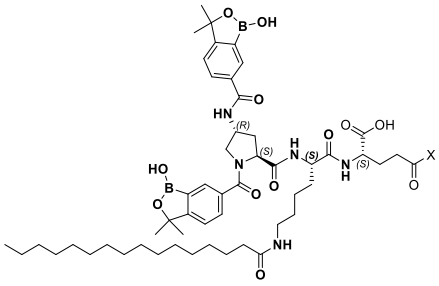
DSL-88



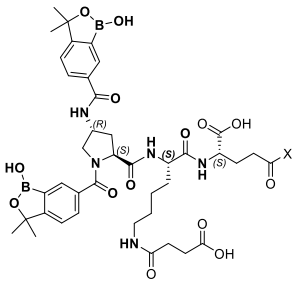
DSL-89



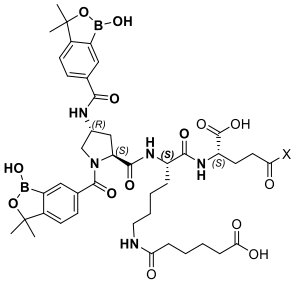
DSL-90



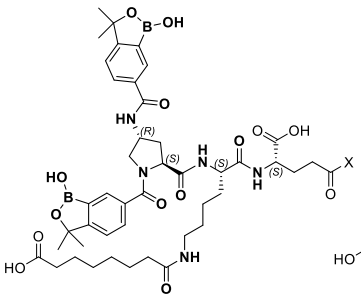
DSL-91



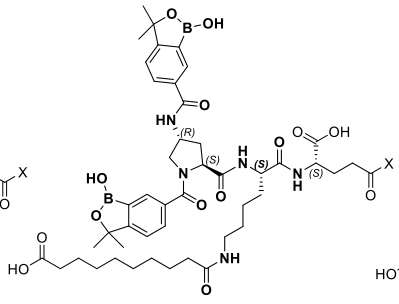
DSL-92



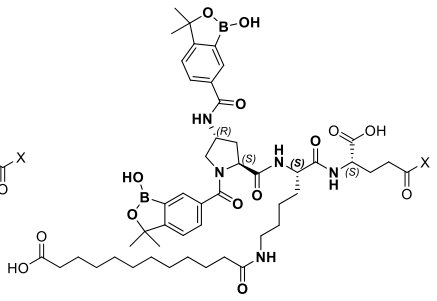
DSL-93



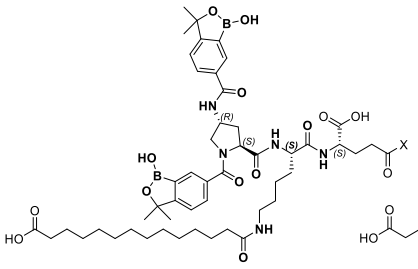
DSL-94



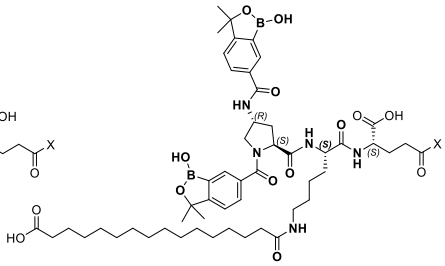
DSL-95



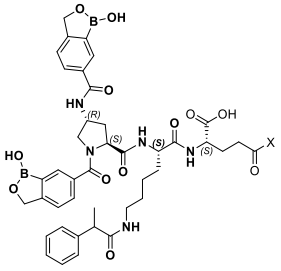
DSL-96



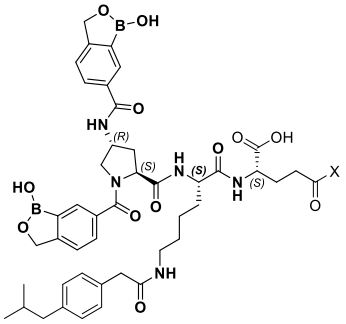
DSL-97



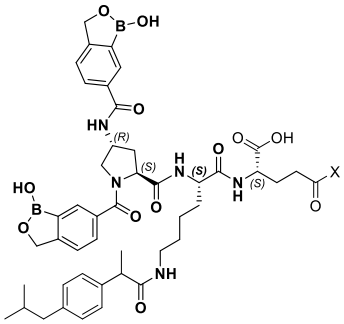
DSL-98



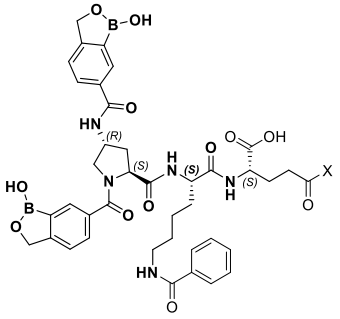
DSL-99



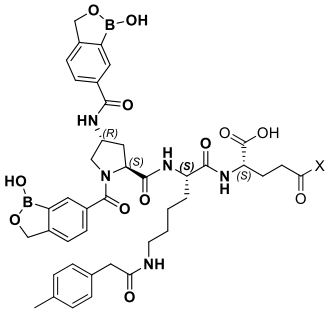
DSL-100



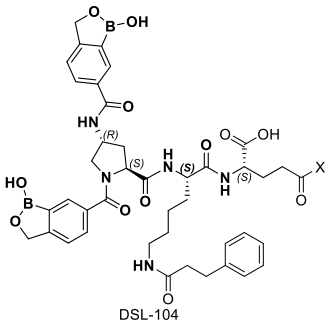
DSL-101



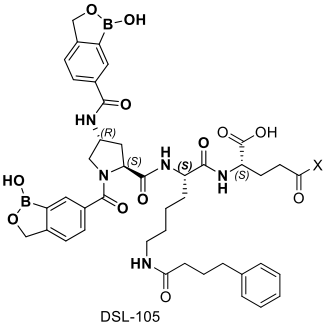
DSL102



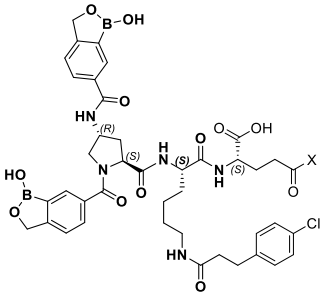
DSL-103



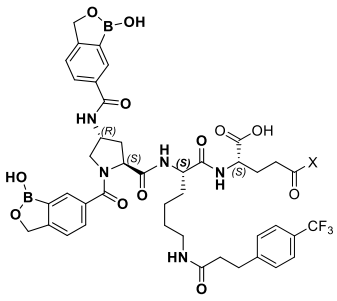
DSL-104



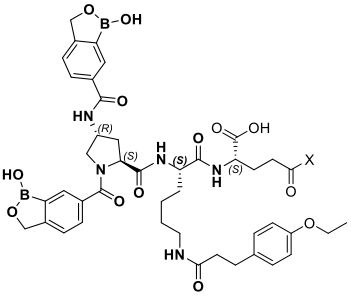
DSL-105



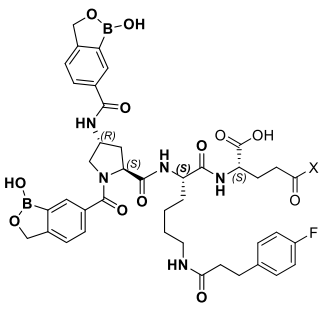
DSL-106



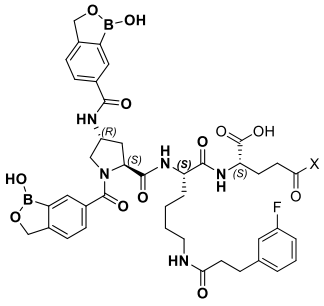
DSL-107



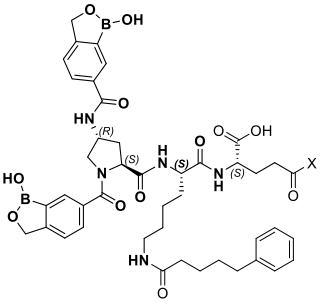
DSL-108



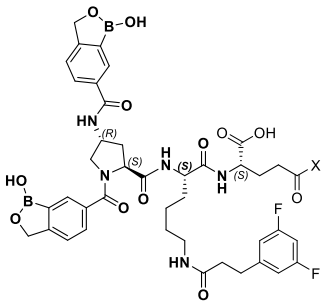
DSL-109



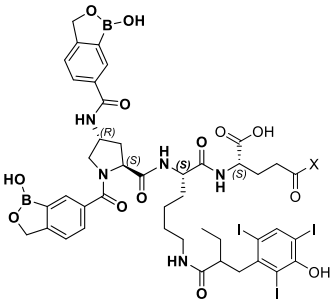
DSL-110



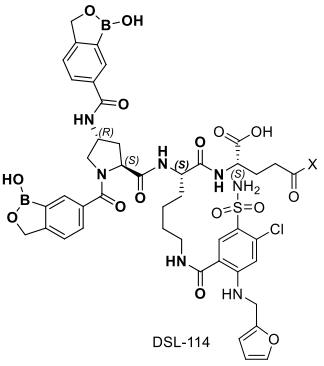
DSL-111



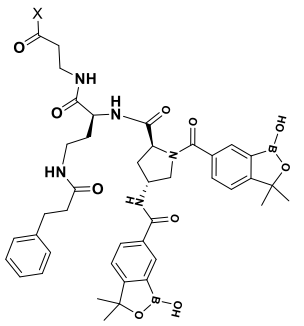
DSL-112



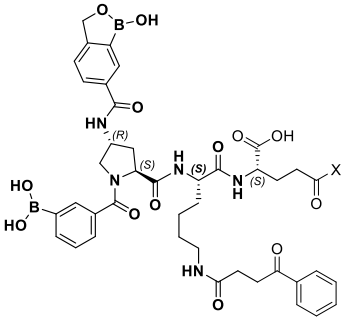
DSL-113



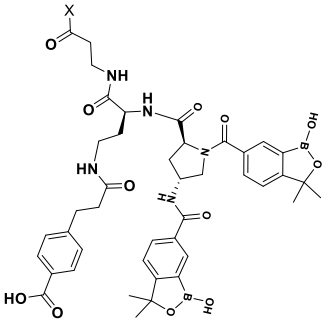
DSL-114



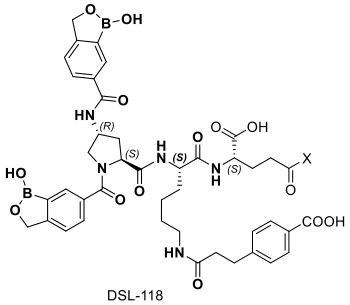
DSL-115



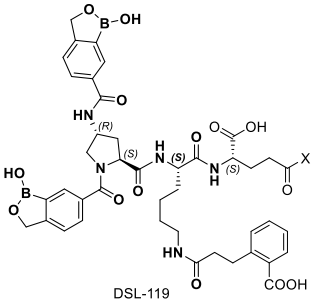
DSL-116



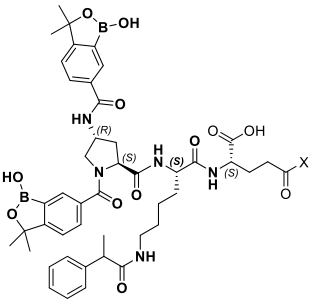
DSL-117



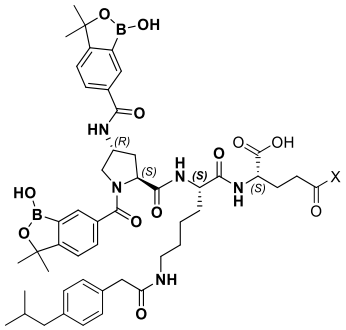
DSL-118



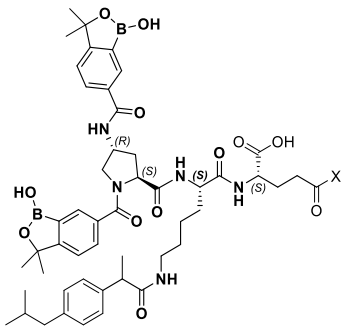
DSL-119



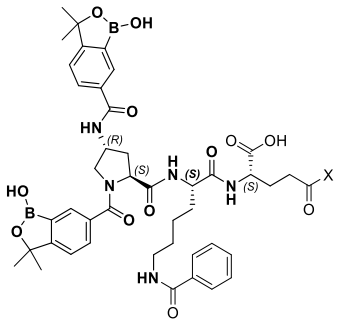
DSL-120



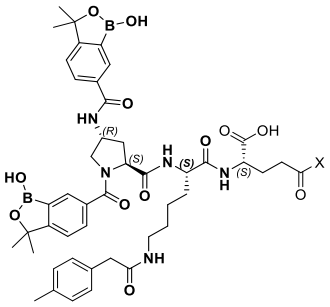
DSL-121



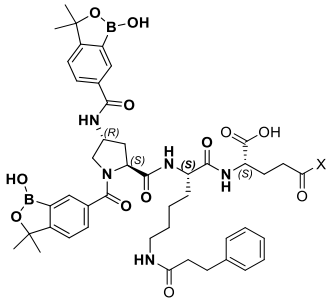
DSL-122



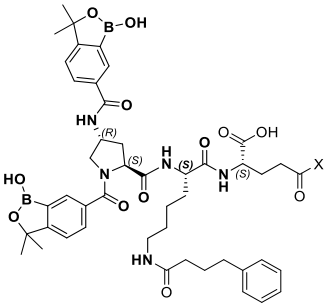
DSL-123



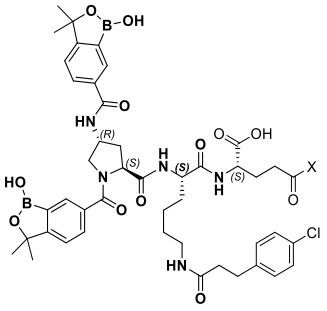
DSL-124



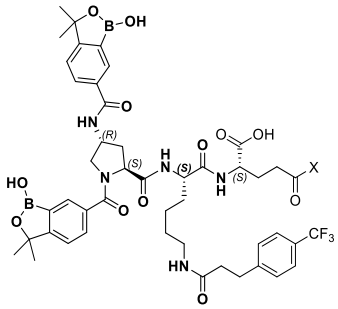
DSL-125



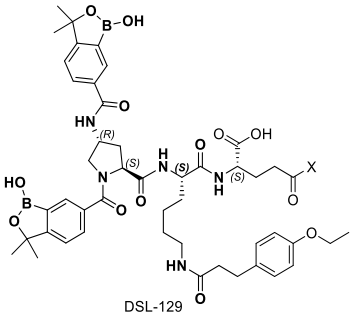
DSL-126



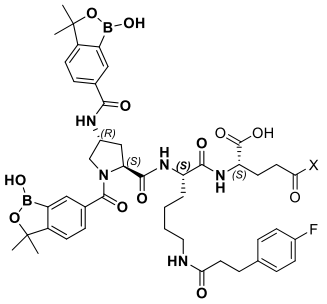
DSL-127



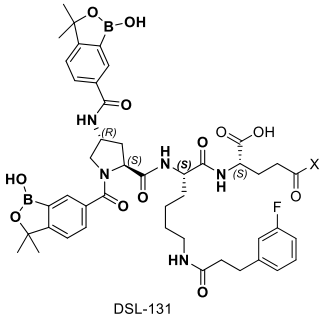
DSL-128



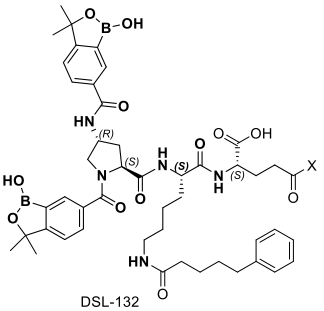
DSL-129



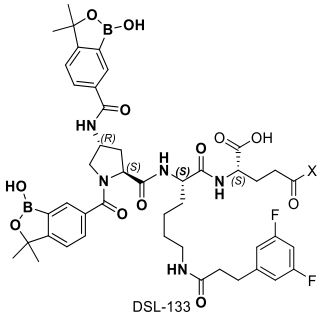
DSL-130



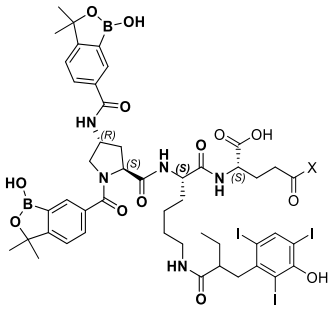
DSL-131



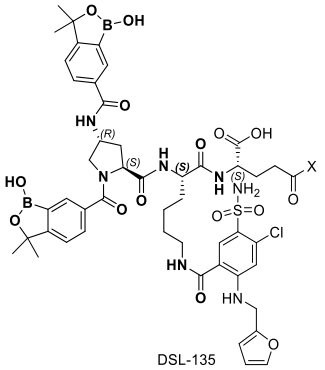
DSL-132



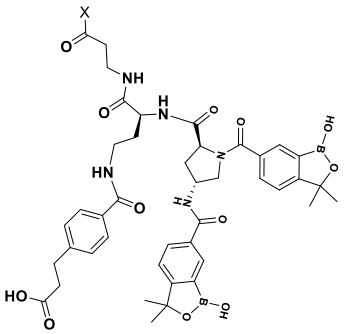
DSL-133



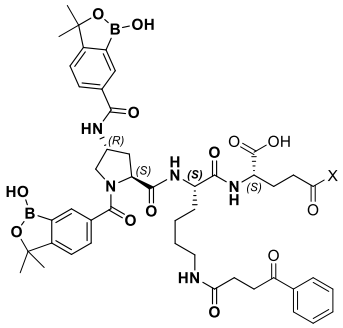
DSL-134



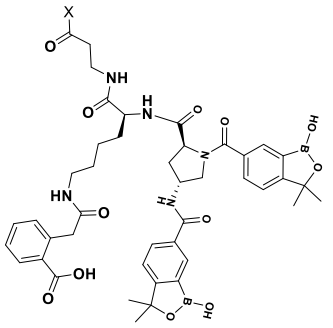
DSL-135



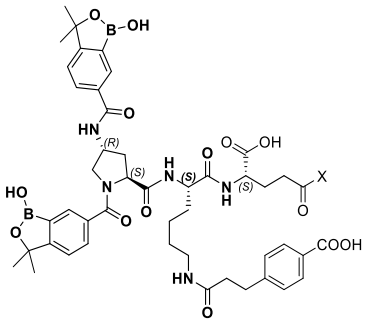
DSL-136



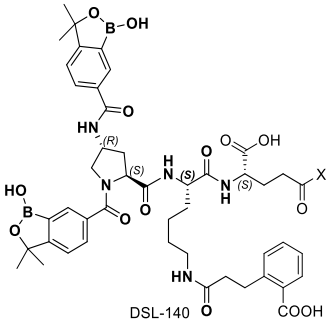
DSL-137



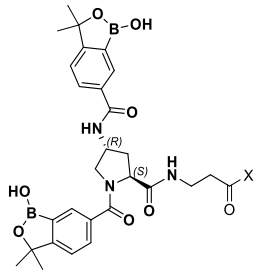
DSL-138



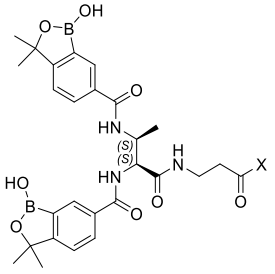
DSL-139



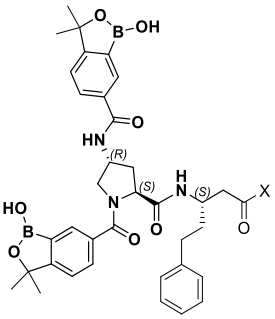
DSL-140



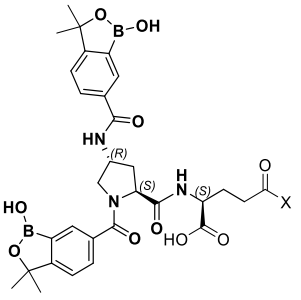
DSL-141



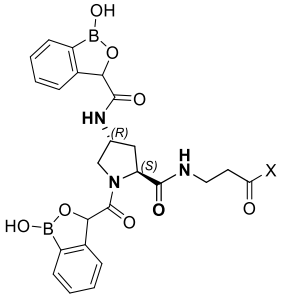
DSL-142



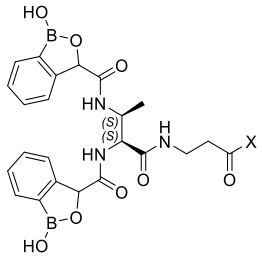
DSL-143



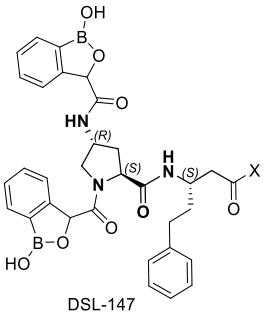
DSL-144



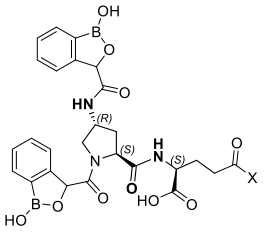
DSL-145



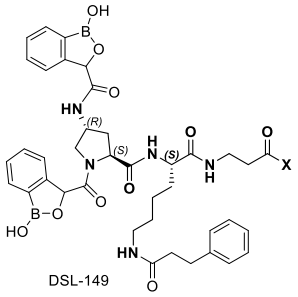
DSL-146



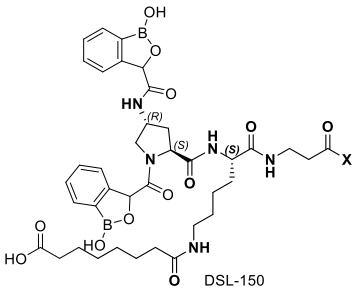
DSL-147



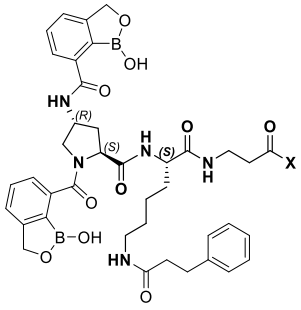
DSL-148



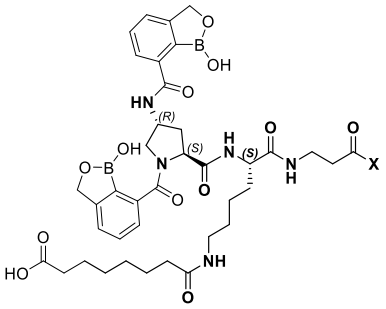
DSL-149



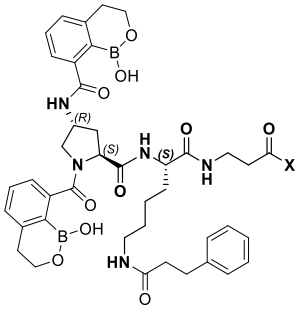
DSL-150



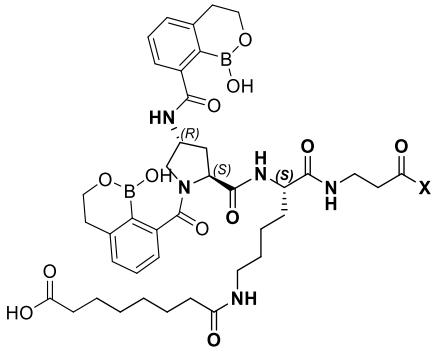
DSL-151



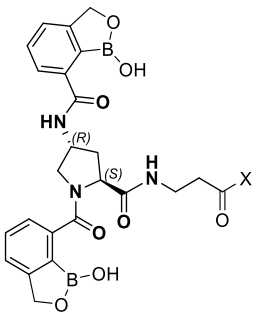
DSL-152



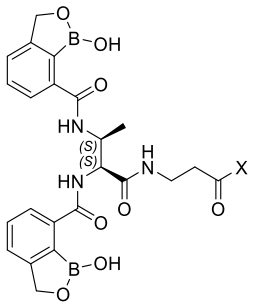
DSL-153



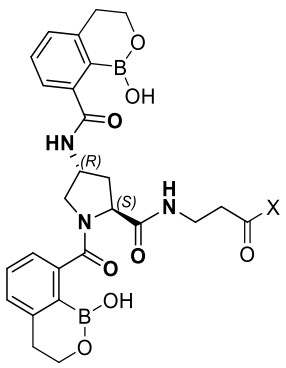
DSL-154



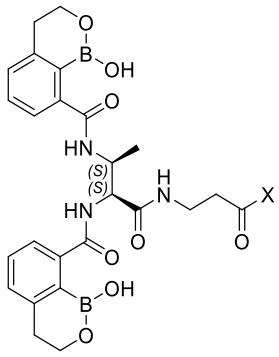
DSL-155



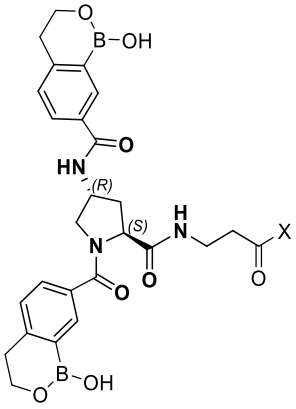
DSL-156



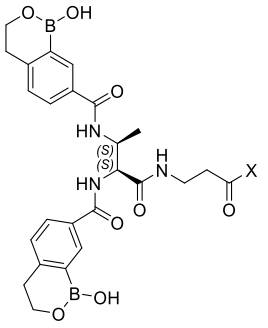
DSL-157



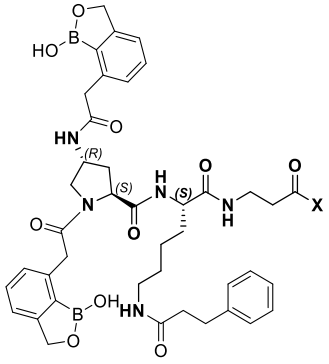
DSL-158



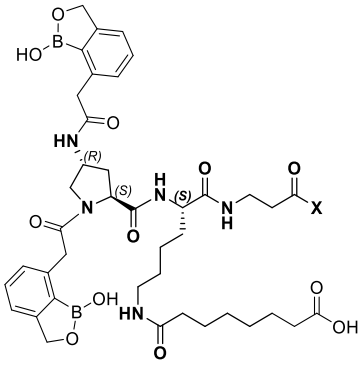
DSL-159



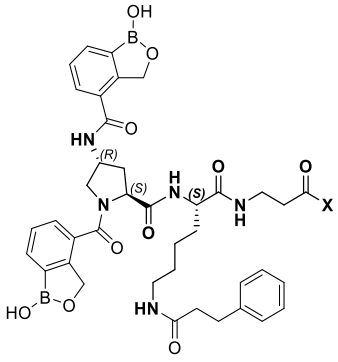
DSL-160



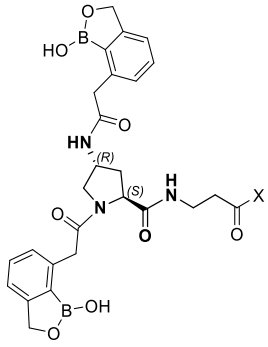
DSL-161



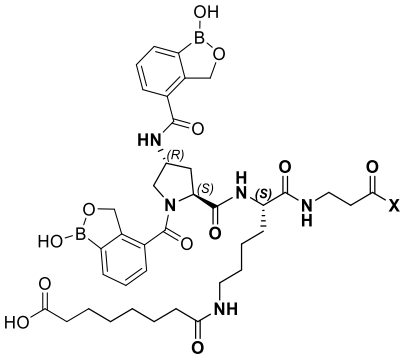
DSL-162



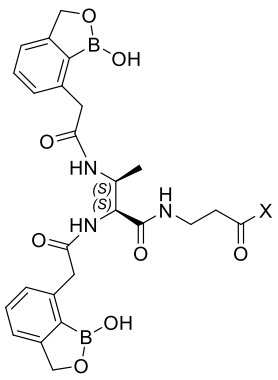
DSL-163



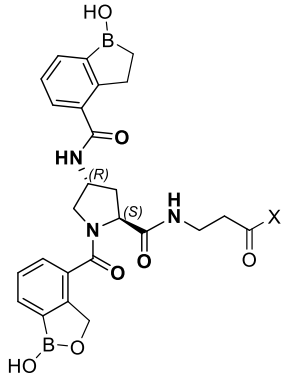
DSL-164



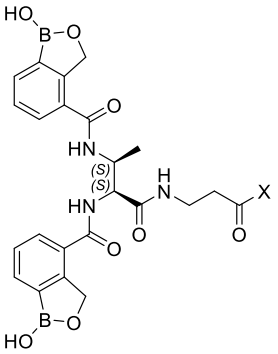
DSL-165



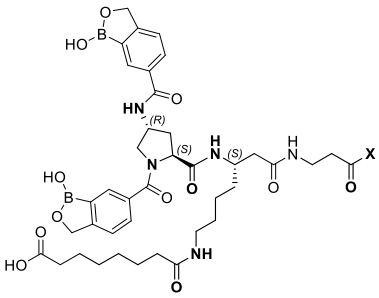
DSL-166



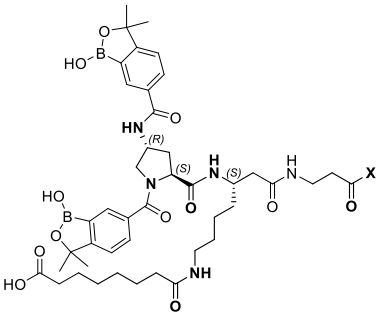
DSL-167



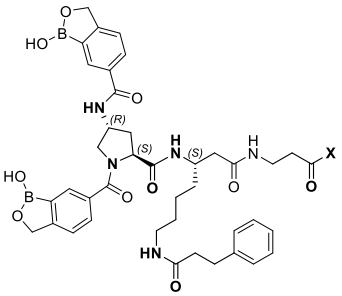
DSL-168



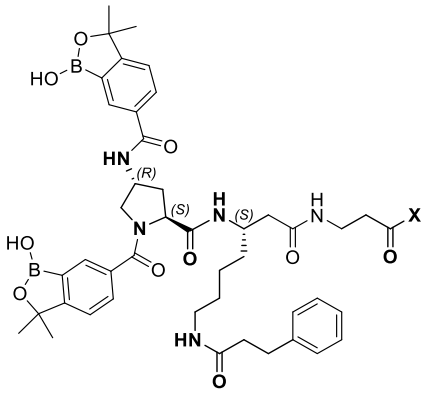
DSL-169



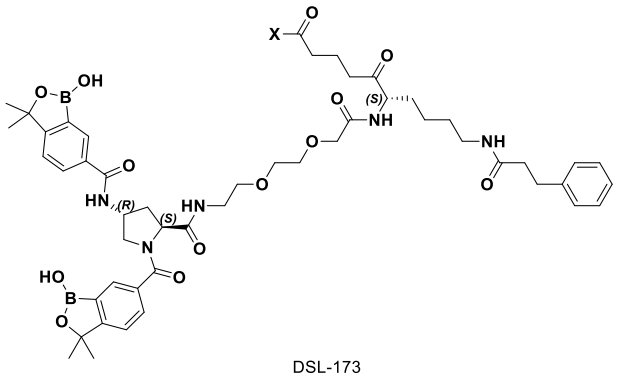
DSL-170



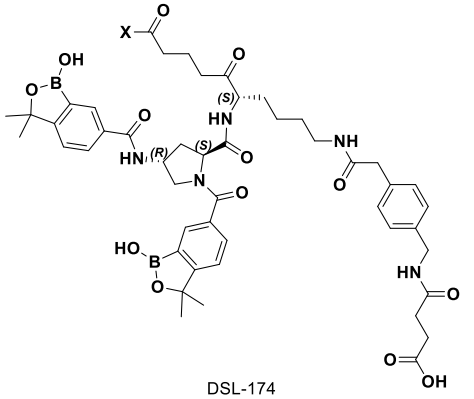
DSL-171



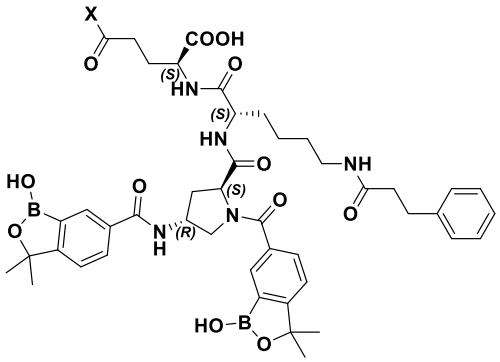
DSL-172 ,



DSL-173 ,



DSL-174 , y



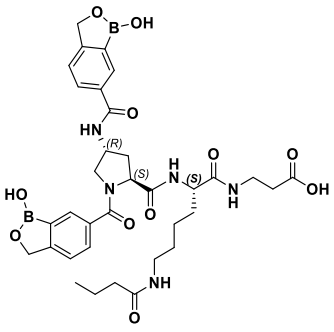
DSL-175 , o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de estos;

en donde X es un grupo saliente o representa un punto de unión covalente directamente a X1

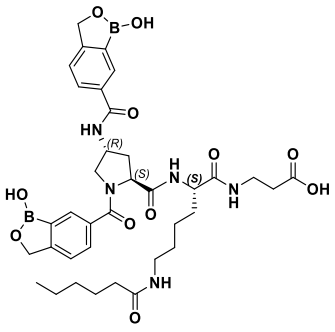
de la Fórmula I o Fórmula IB.

En algunas modalidades, cuando X es un grupo saliente, X se selecciona de N-oxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenoxi (TFP), pentafluorofenoxi (Pfp), OH, halógeno, maleimida alquilamino, maleimida amido polietilenglicol amino, y maleimida polietilenglicol amino. En algunas modalidades, X se selecciona de NHS y OH. En algunas modalidades, X es –O–. En algunas modalidades, X es –O–. En algunas modalidades, el polietilenglicol amino de maleimida se selecciona de Mal-PEG2-amina,

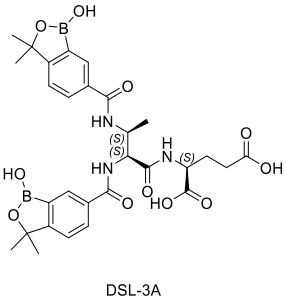
Mal-PEG4-amina y Mal-PEG5-amina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la maleimida alquilamino se selecciona de Mal-C6-amina y N-(2-aminoetil)maleimida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la maleimida amido polietilenglicol amino se selecciona de Mal-amido-PEG9-amina, Mal-amido-PEG11-amina, Mal-amido-PEG23-amina, 4-Mal-metil-ciclohexanocarboxamida-metil[1,2,3]triazol-PEG8-amina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el Z1c-enlazador se selecciona de:



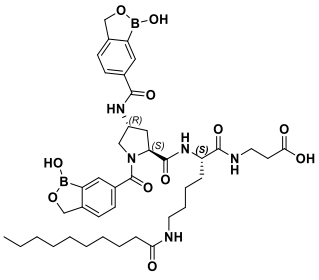
DSL-1A



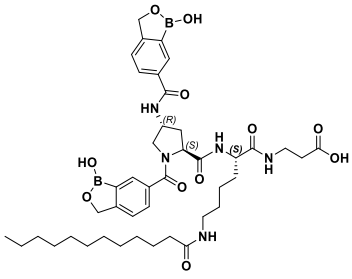
DSL-2A



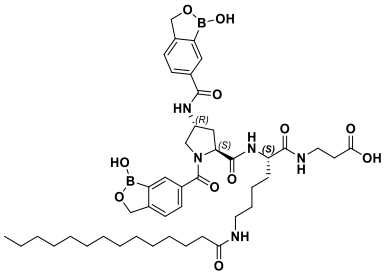
DSL-3A



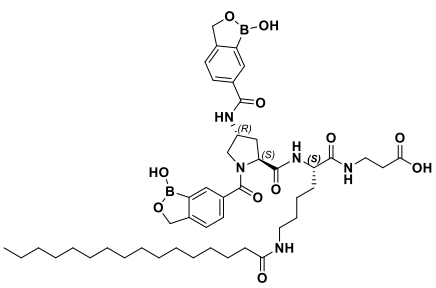
DSL-4A



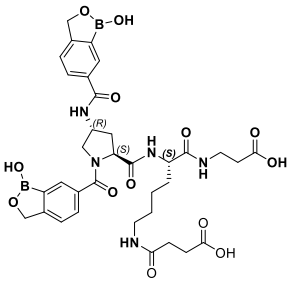
DSL-5A



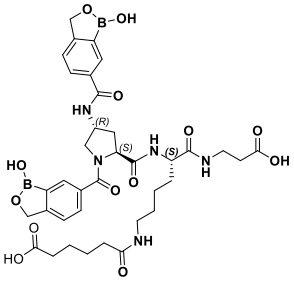
DSL-6A



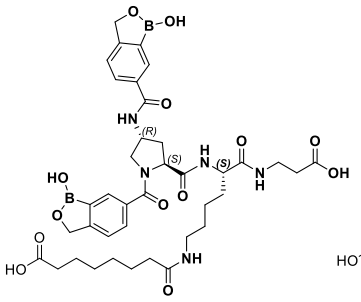
DSL-7A



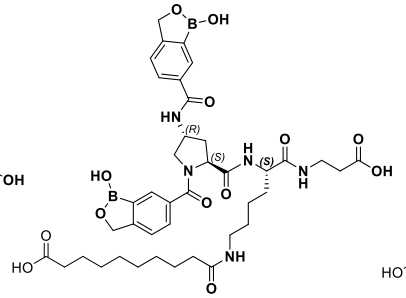
DSL-8A



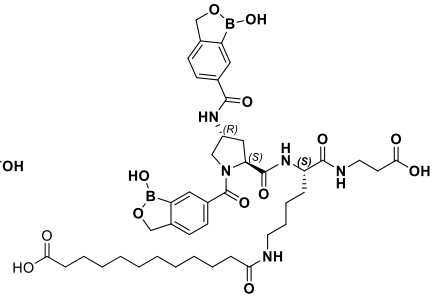
DSL-9A



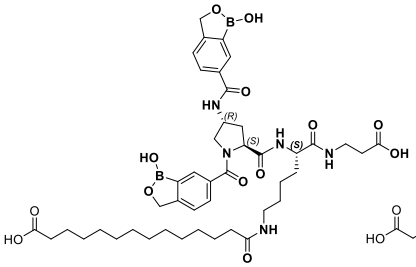
DSL-10A



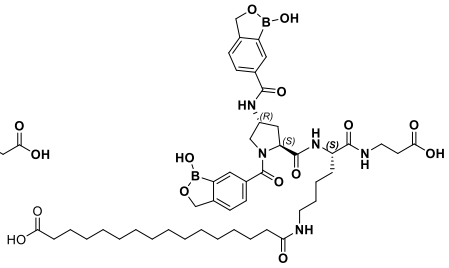
DSL-11A



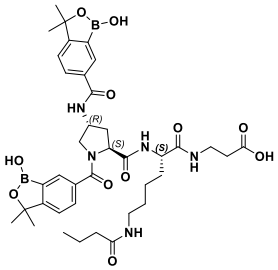
DSL-12A



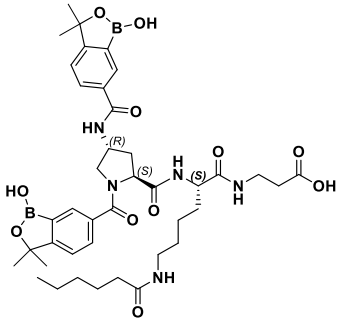
DSL-13A



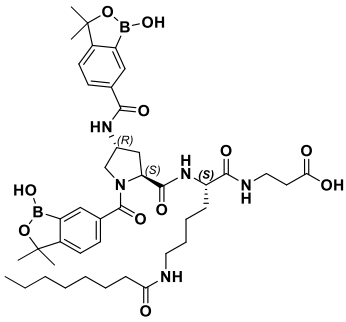
DSL-14A



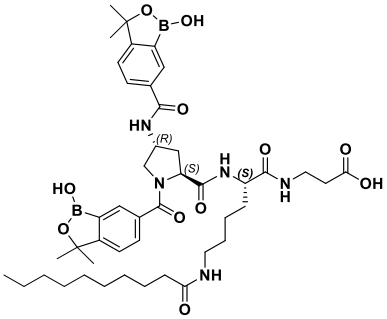
DSL-15A



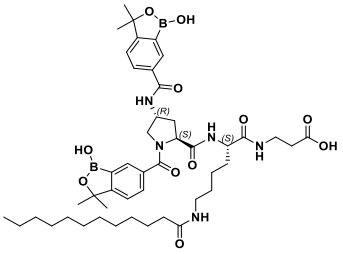
DSL-16A



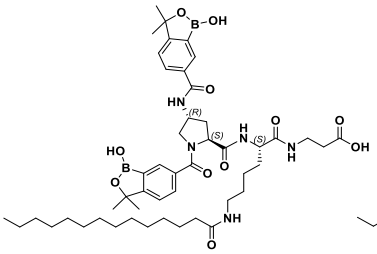
DSL-17A



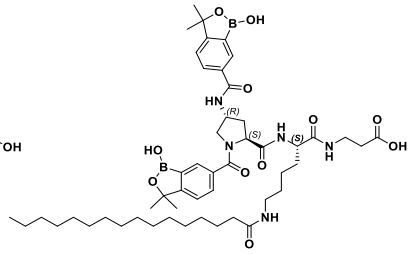
DSL-18A



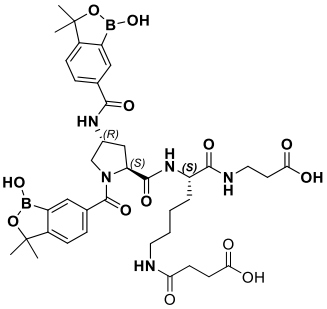
DSL-19A



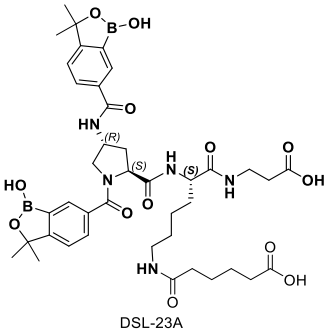
DSL-20A



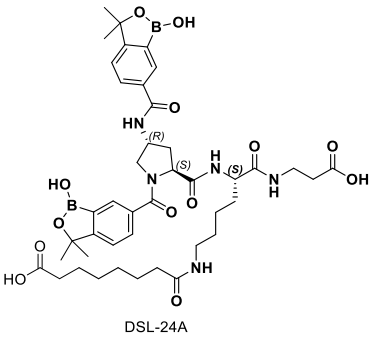
DSL-21A



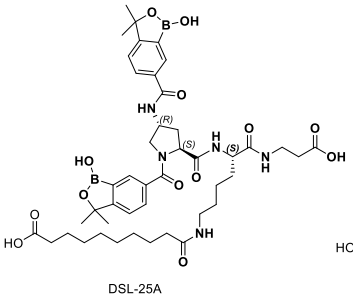
DSL-22A



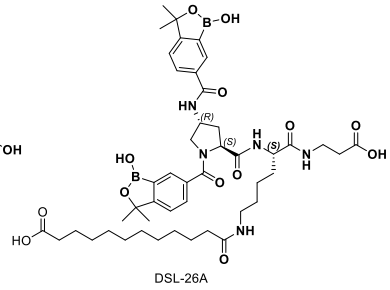
DSL-23A



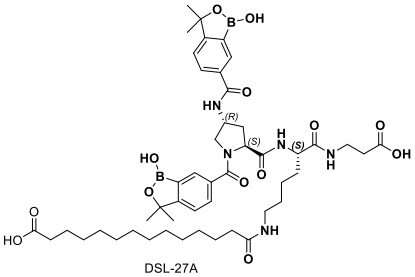
DSL-24A



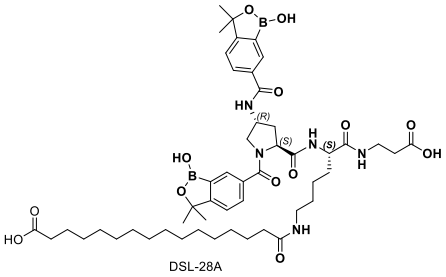
DSL-25A



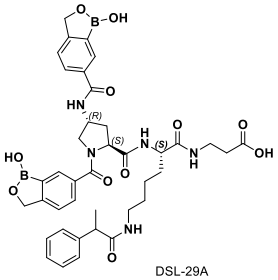
DSL-26A



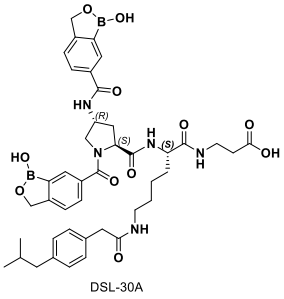
DSL-27A



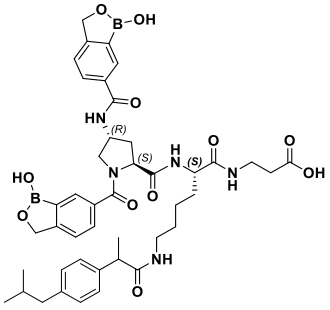
DSL-28A



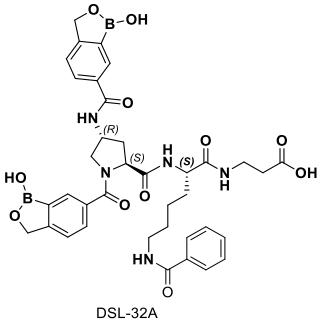
DSL-29A



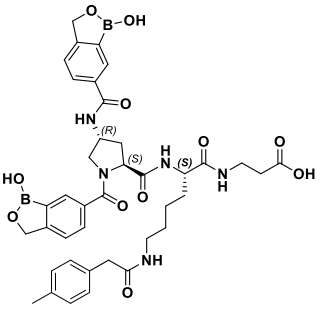
DSL-30A



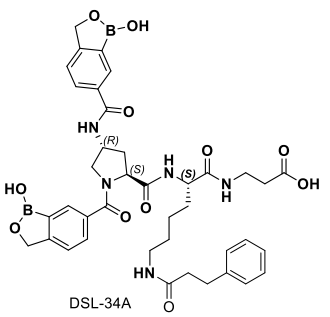
DSL-31A



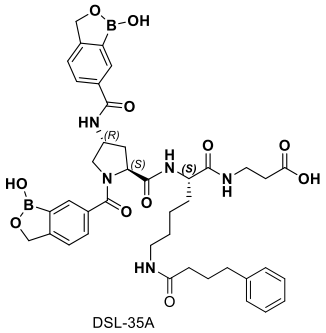
DSL-32A



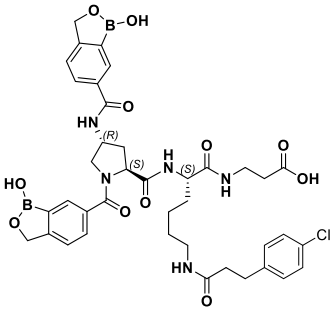
DSL-33A



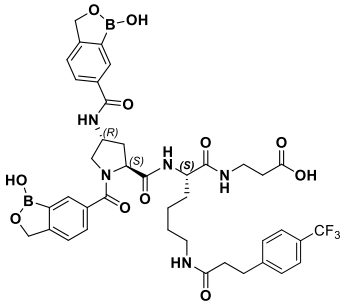
DSL-34A



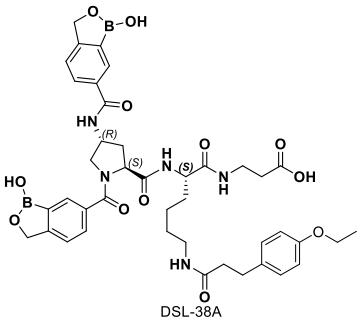
DSL-35A



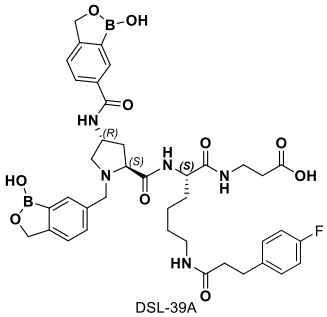
DSL-36A



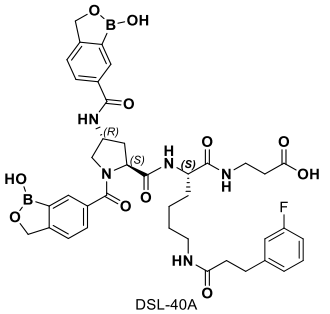
DSL-37A



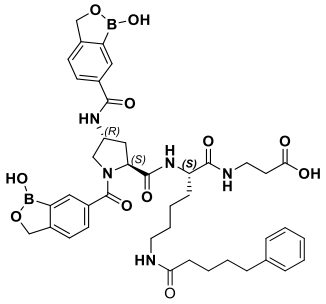
DSL-38A



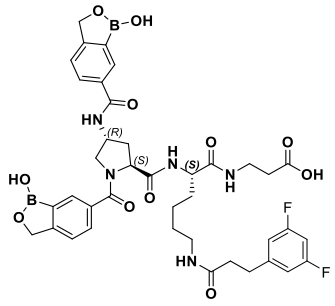
DSL-39A



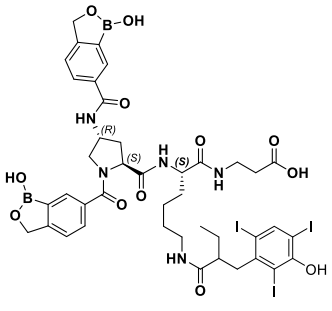
DSL-40A



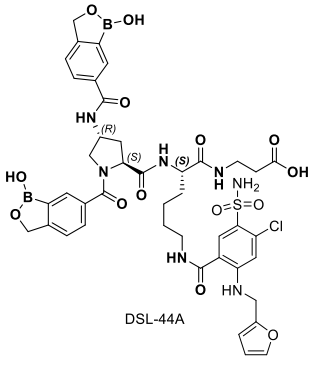
DSL-41A



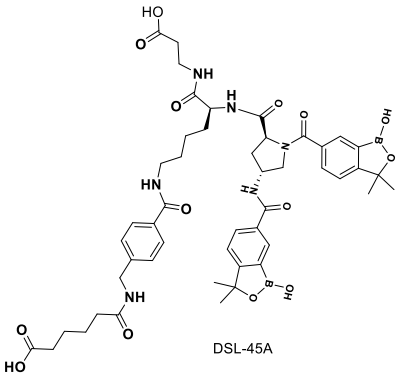
DSL-42A



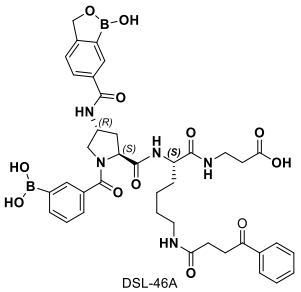
DSL-43A



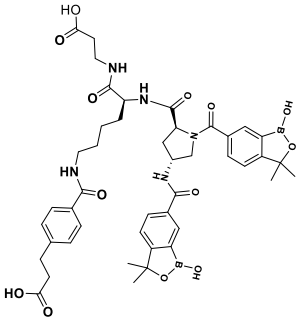
DSL-44A



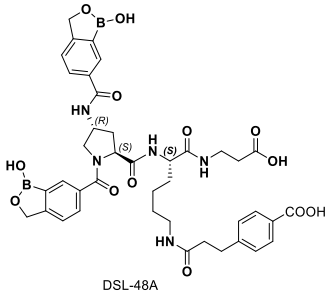
DSL-45A



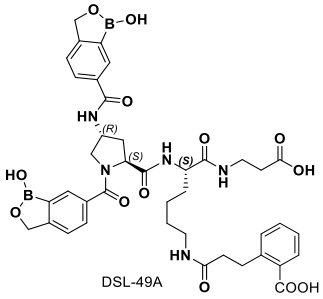
DSL-46A



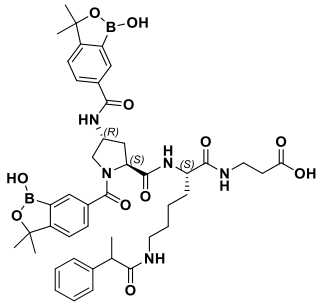
DSL-47A



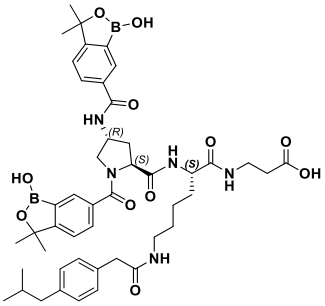
DSL-48A



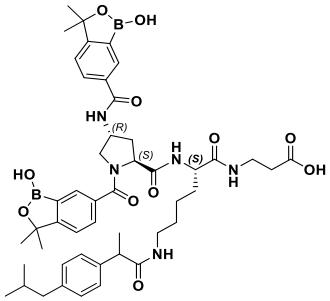
DSL-49A



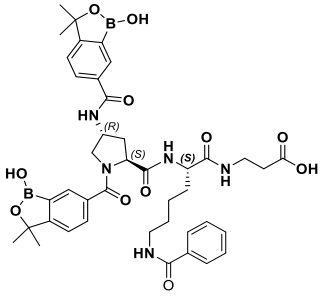
DSL-50A



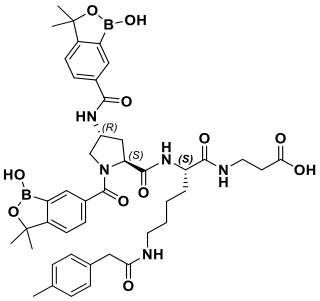
DSL-51A



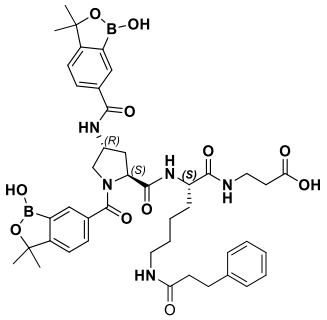
DSL-52A



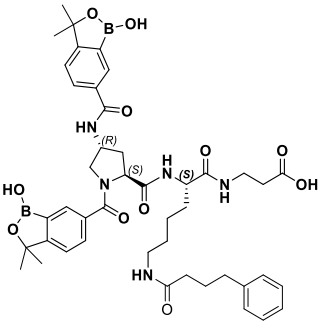
DSL-53A



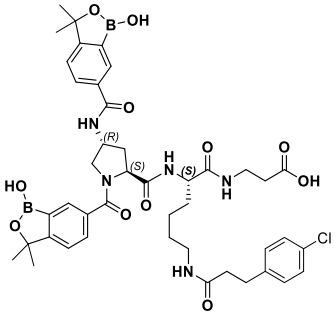
DSL-54A



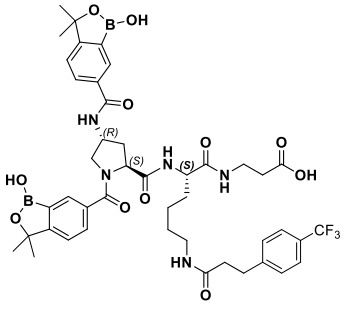
DSL-55A



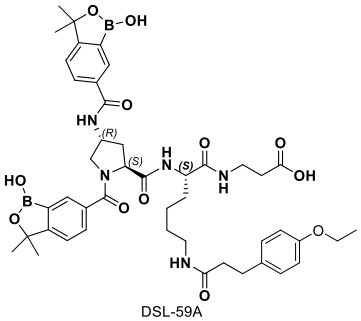
DSL-56A



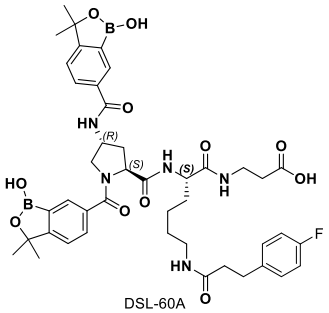
DSL-57A



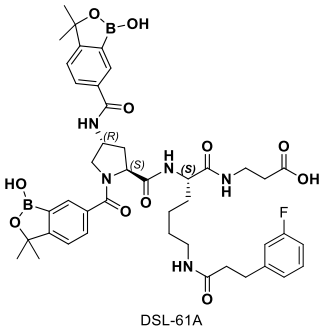
DSL-58A



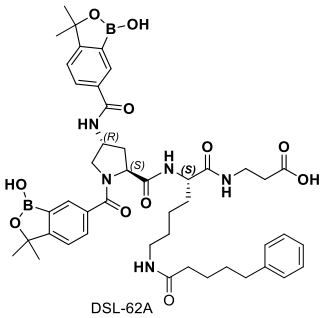
DSL-59A



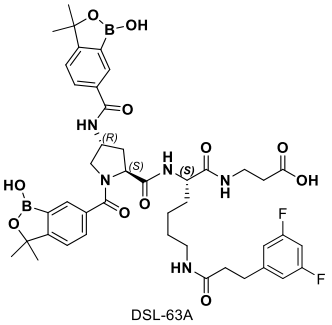
DSL-60A



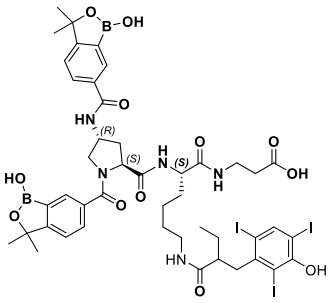
DSL-61A



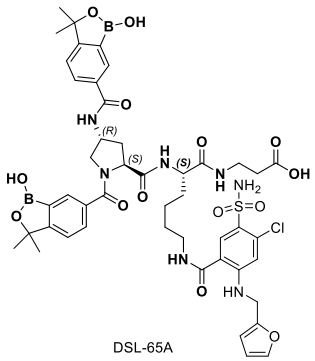
DSL-62A



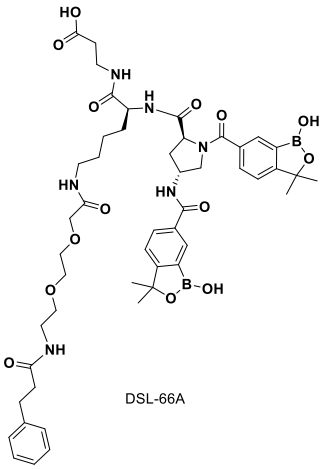
DSL-63A



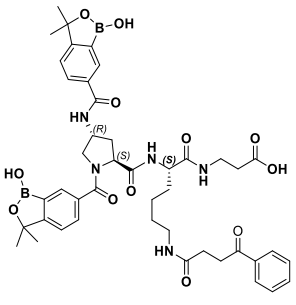
DSL-64A



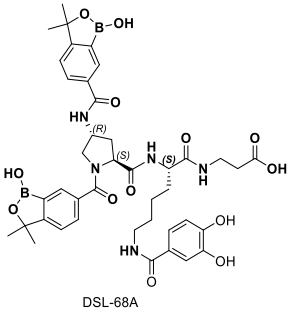
DSL-65A



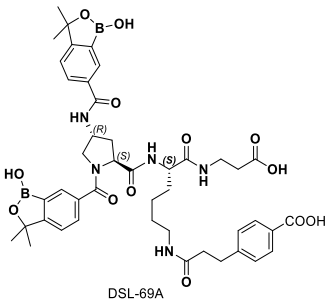
DSL-66A



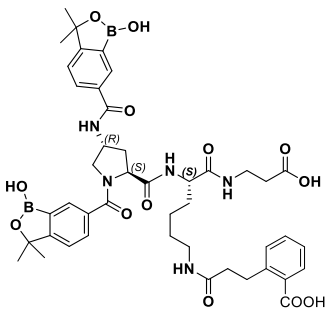
DSL-67A



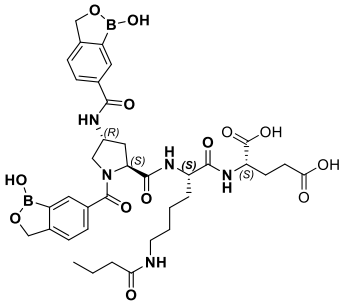
DSL-68A



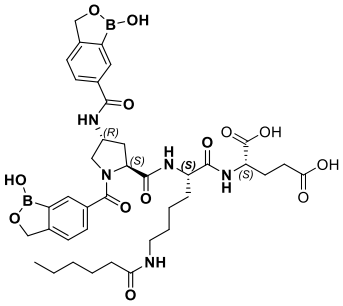
DSL-69A



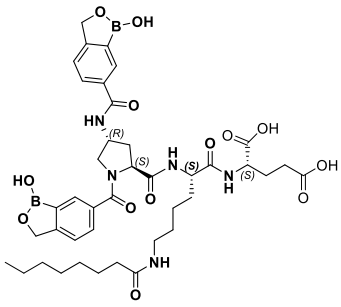
DSL-70A



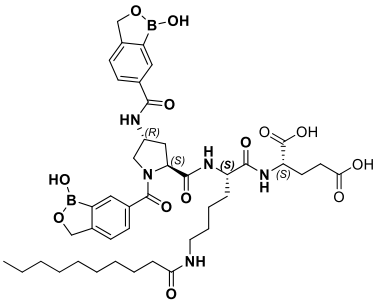
DSL-71A



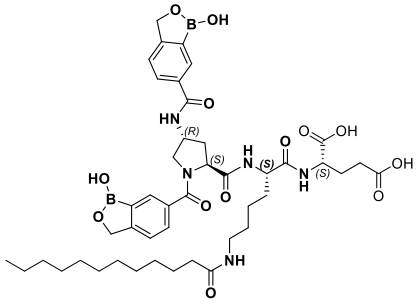
DSL-72A



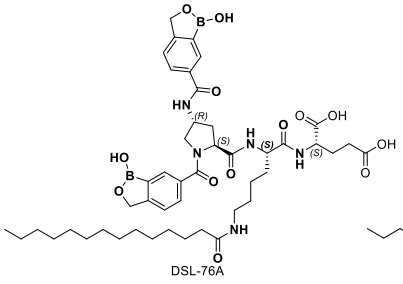
DSL-73A



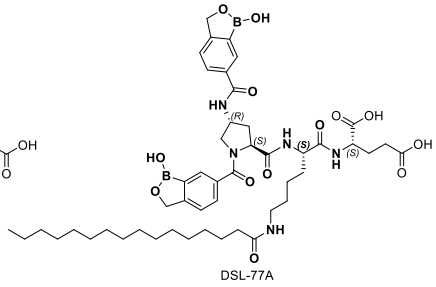
DSL-74A



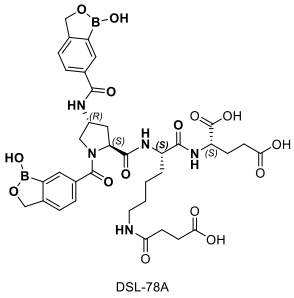
DSL-75A



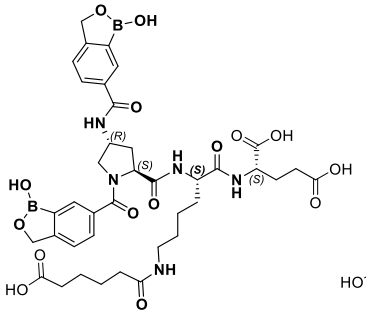
DSL-76A



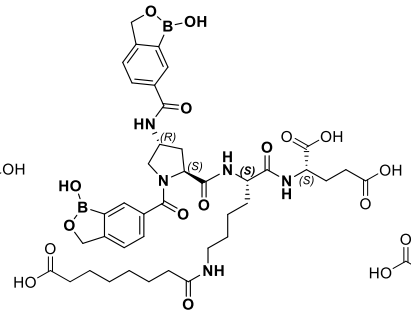
DSL-77A



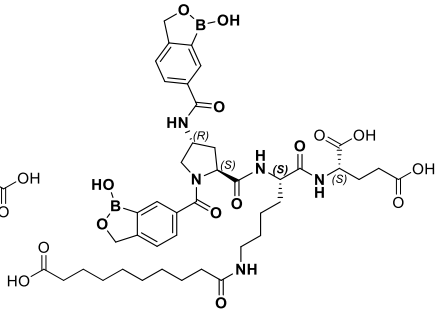
DSL-78A



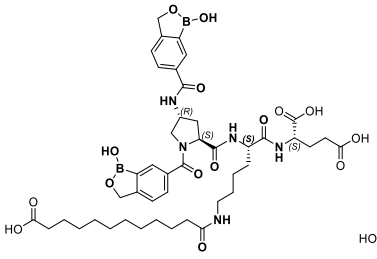
DSL-79A



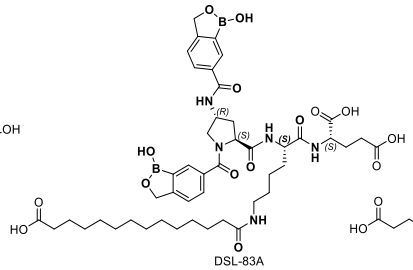
DSL-80A



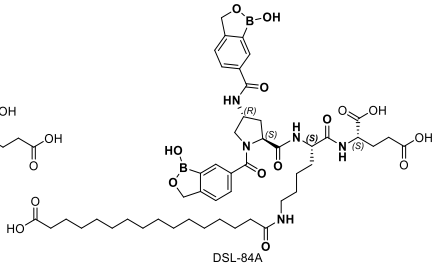
DSL-81A



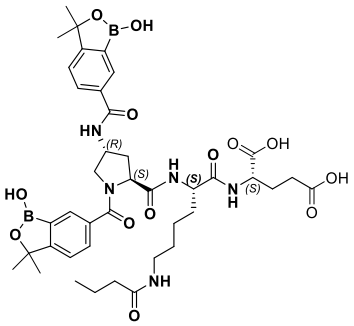
DSL-82A



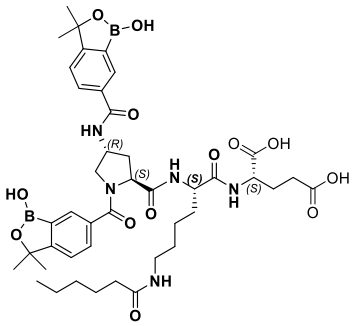
DSL-83A



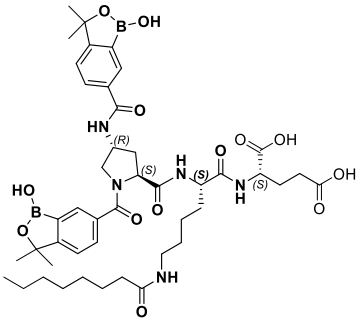
DSL-84A



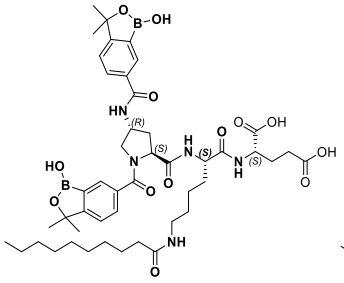
DSL-85A



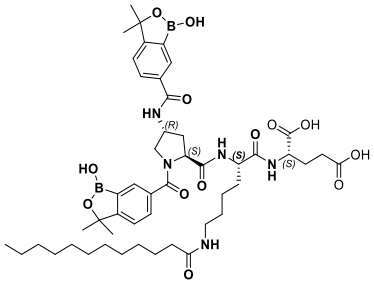
DSL-86A



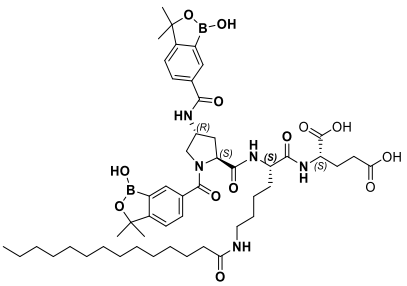
DSL-87A



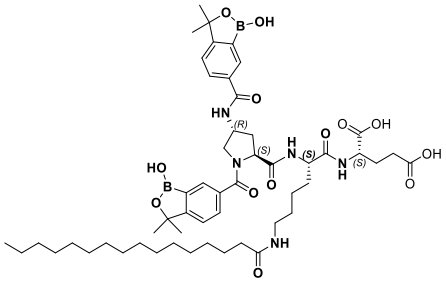
DSL-88A



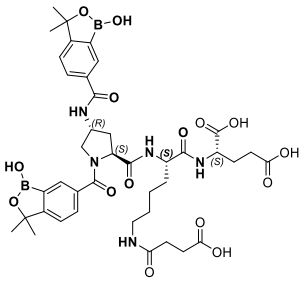
DSL-89A



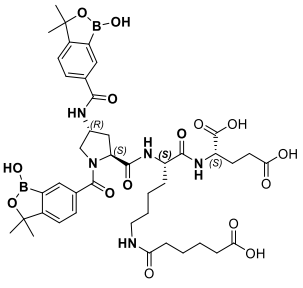
DSL-90A



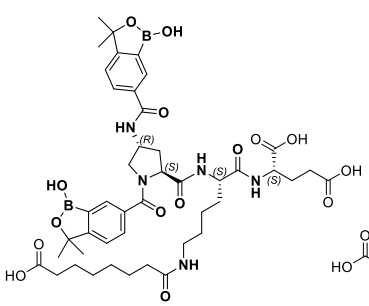
DSL-91A



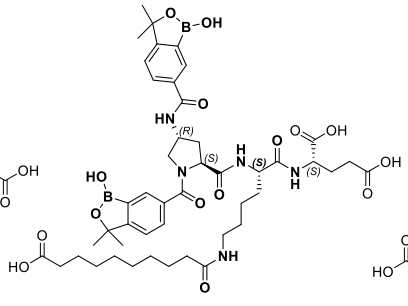
DSL-92A



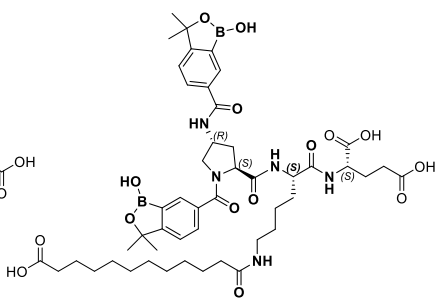
DSL-93A



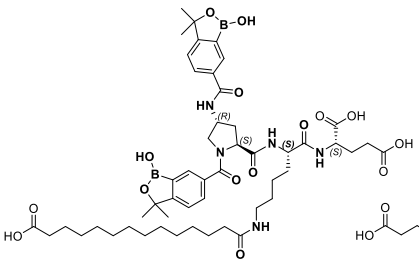
DSL-94A



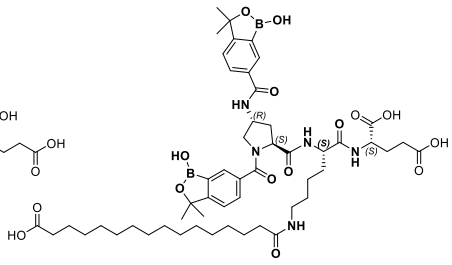
DSL-95A



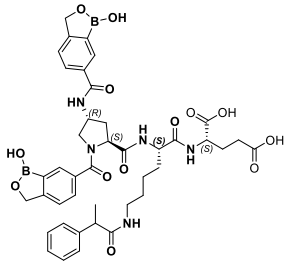
DSL-96A



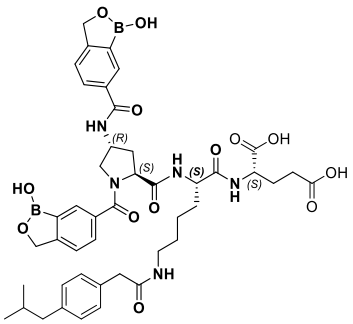
DSL-97A



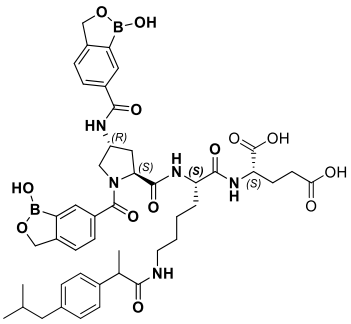
DSL-98A



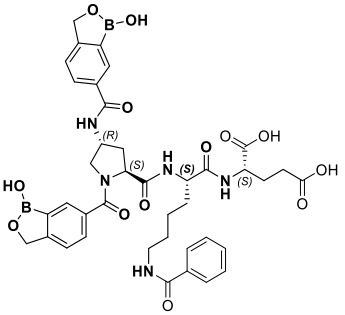
DSL-99A



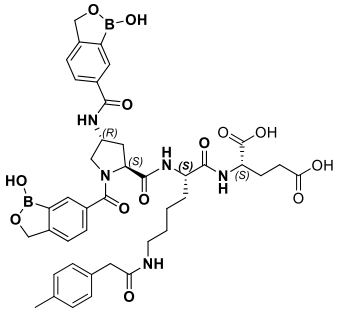
DSL-100A



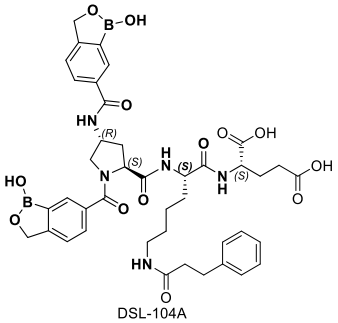
DSL-101A



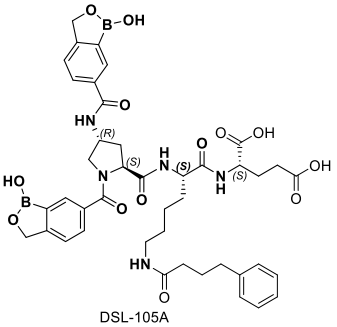
DSL102A



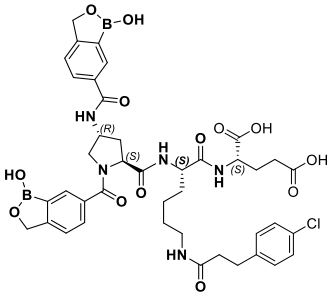
DSL-103A



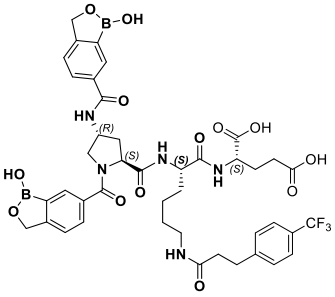
DSL-104A



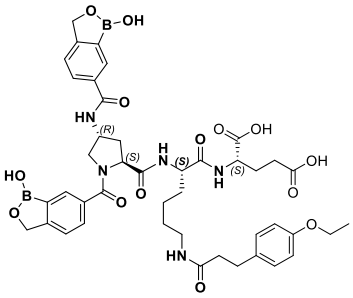
DSL-105A



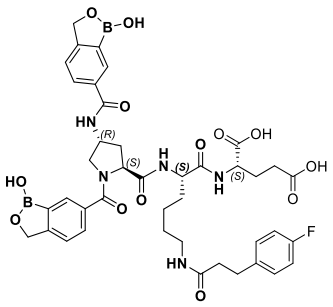
DSL-106A



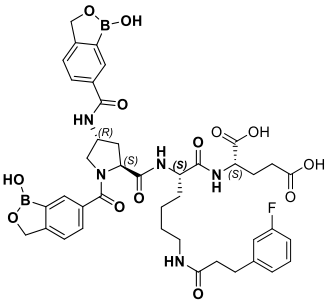
DSL-107A



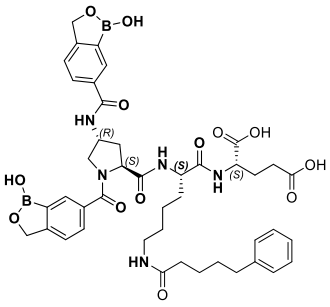
DSL-108A



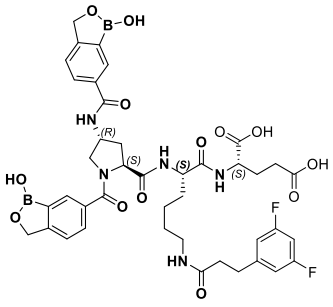
DSL-109A



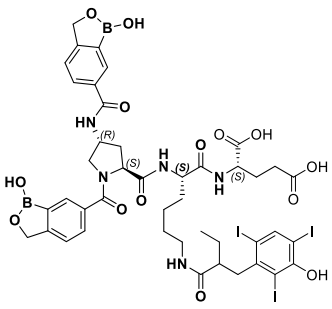
DSL-110A



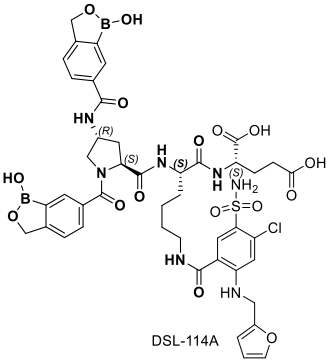
DSL-111A



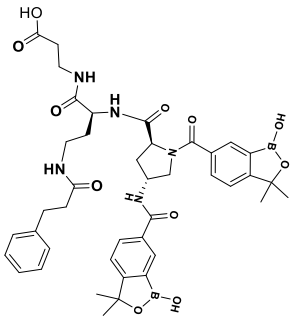
DSL-112A



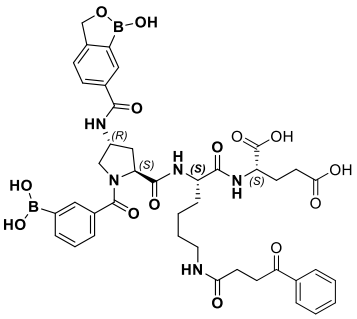
DSL-113A



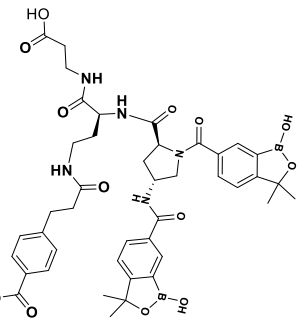
DSL-114A



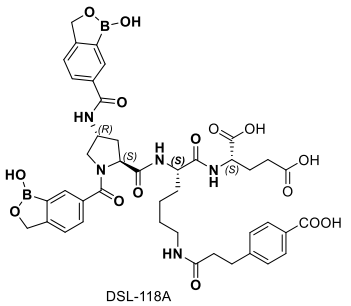
DSL-115A



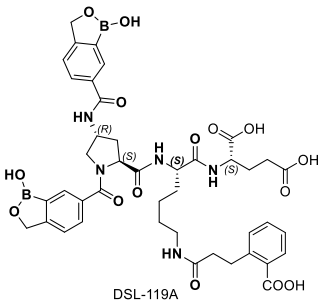
DSL-116A



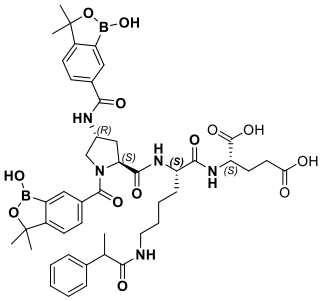
DSL-117A



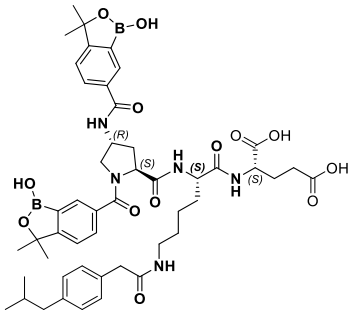
DSL-118A



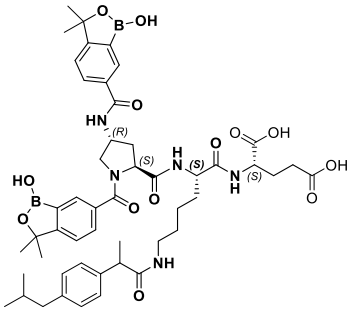
DSL-119A



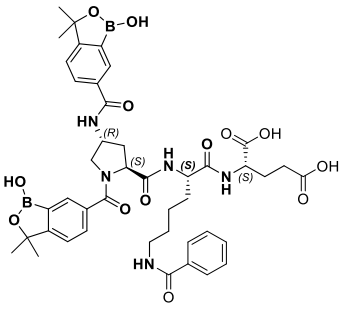
DSL-120A



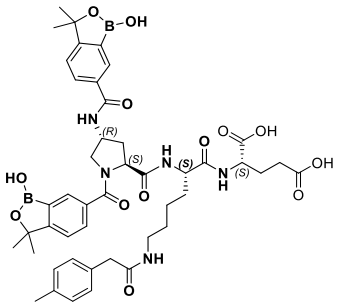
DSL-121A



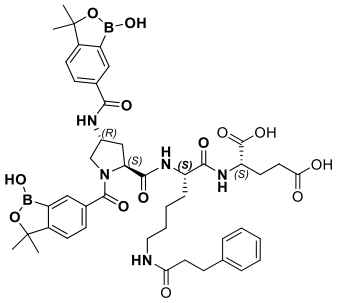
DSL-122A



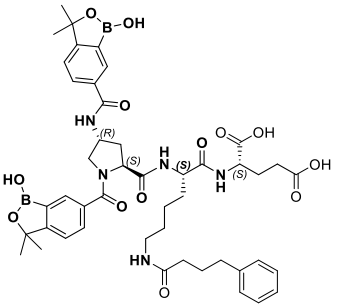
DSL-123A



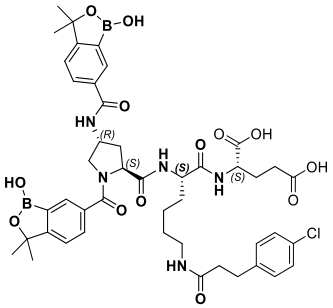
DSL-124A



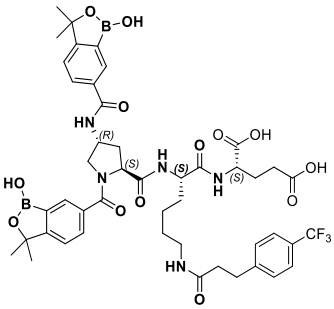
DSL-125A



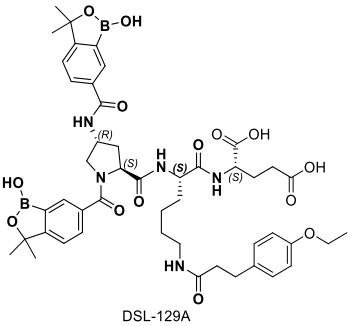
DSL-126A



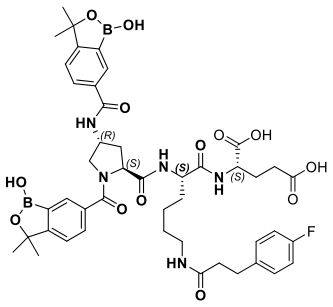
DSL-127A



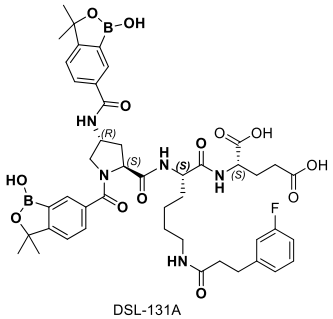
DSL-128A



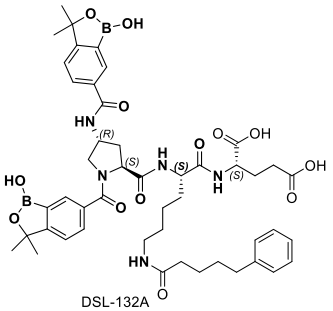
DSL-129A



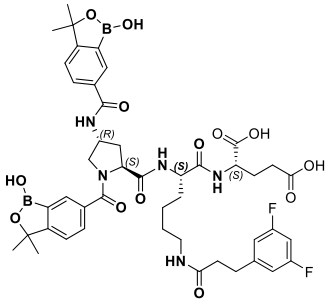
DSL-130A



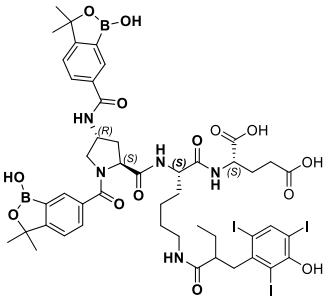
DSL-131A



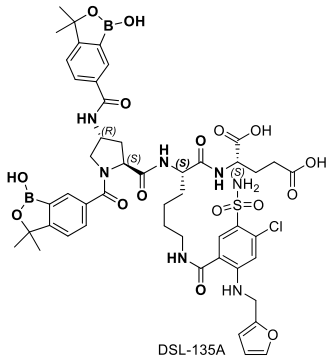
DSL-132A



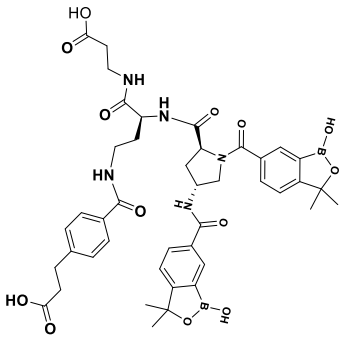
DSL-133A



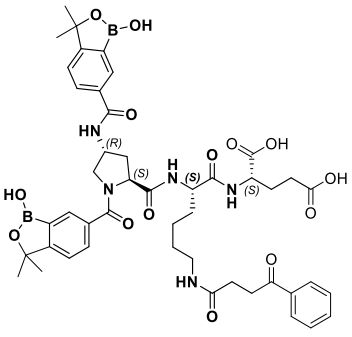
DSL-134A



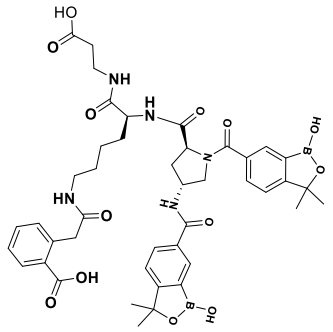
DSL-135A



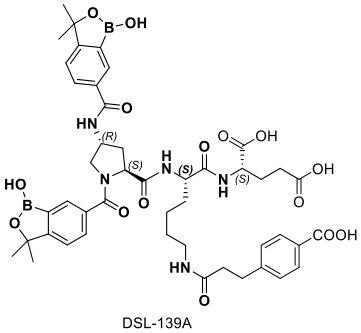
DSL-136A



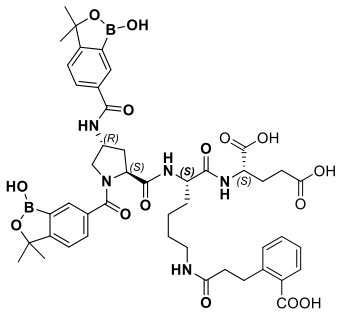
DSL-137A



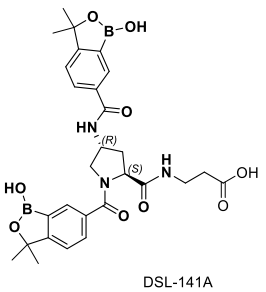
DSL-138A



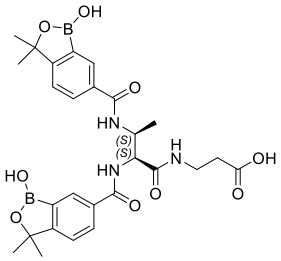
DSL-139A



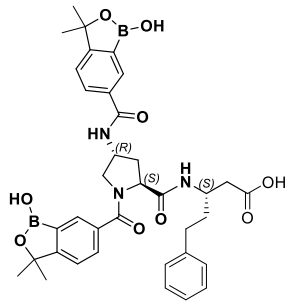
DSL-140A



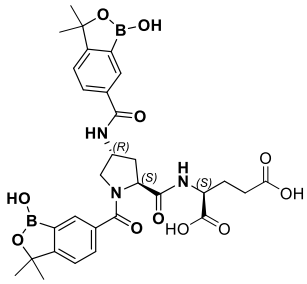
DSL-141A



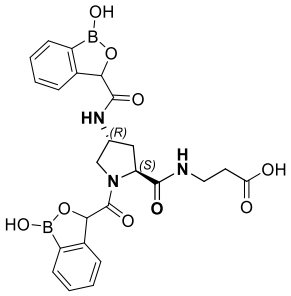
DSL-142A



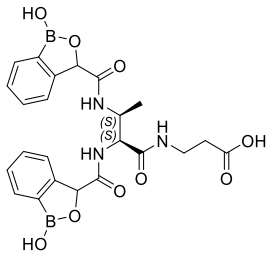
DSL-143A



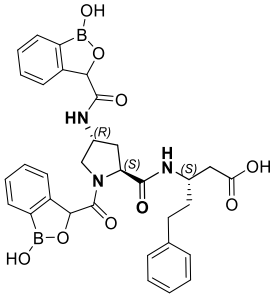
DSL-144A



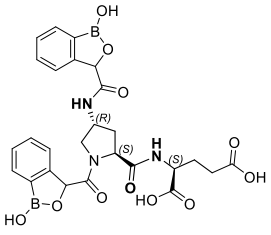
DSL-145A



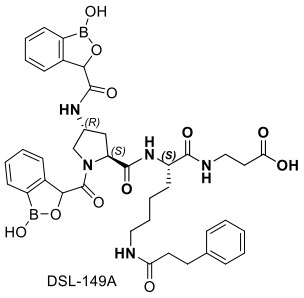
DSL-146A



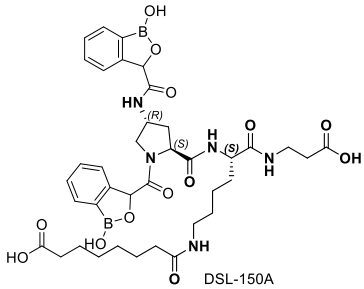
DSL-147A



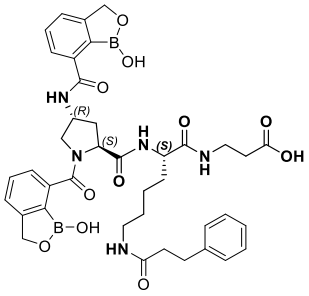
DSL-148A



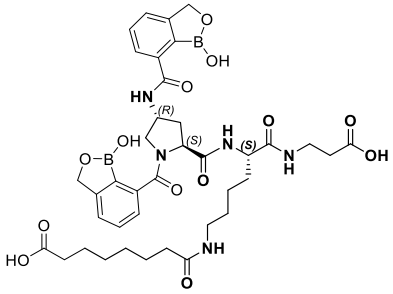
DSL-149A



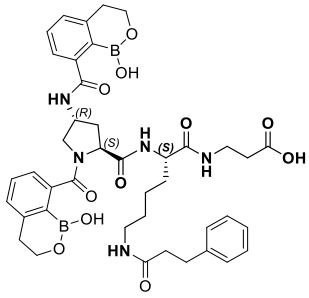
DSL-150A



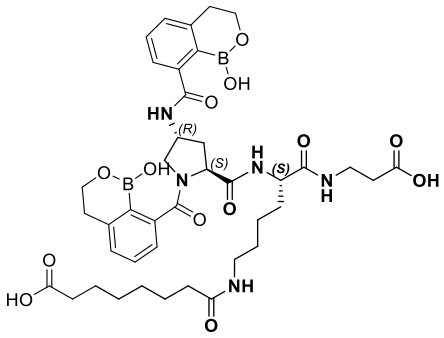
DSL-151A



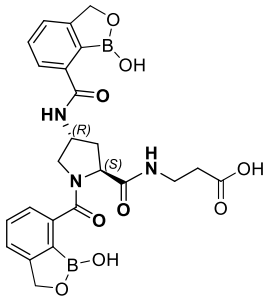
DSL-152A



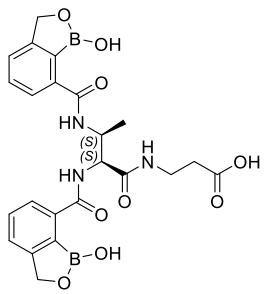
DSL-153A



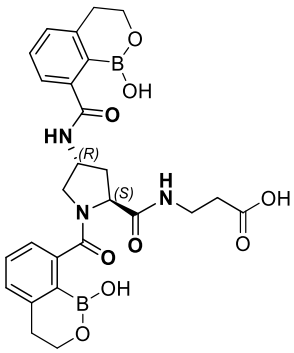
DSL-154A



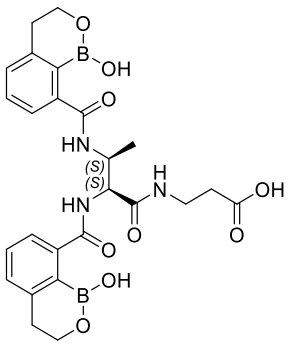
DSL-155A



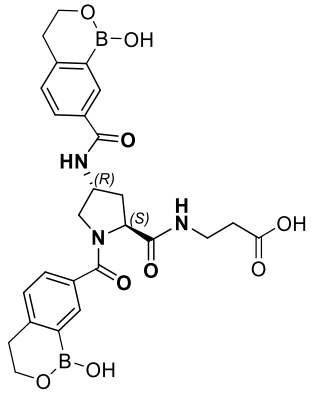
DSL-156A



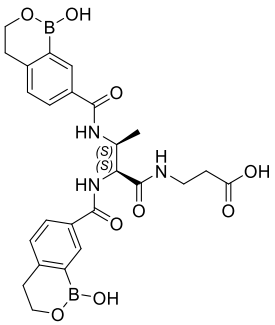
DSL-157A



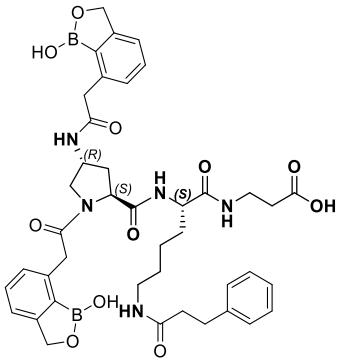
DSL-158A



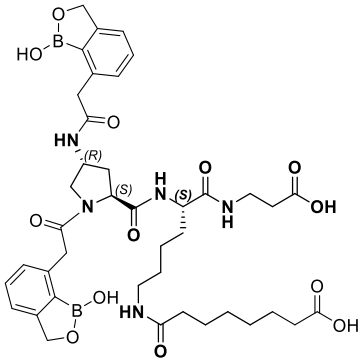
DSL-159A



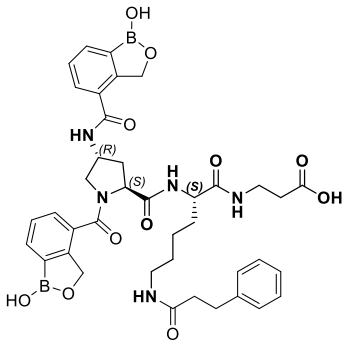
DSL-160A



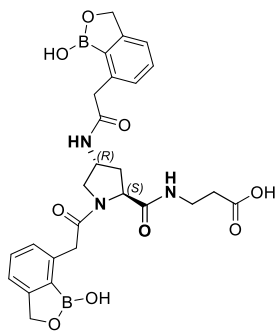
DSL-161A



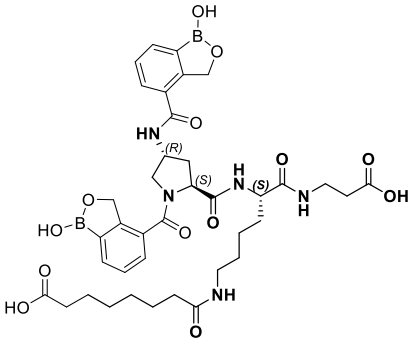
DSL-162A



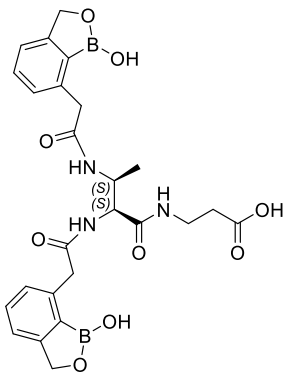
DSL-163A



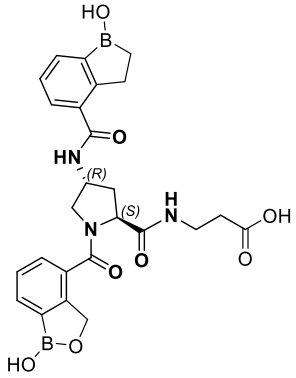
DSL-164A



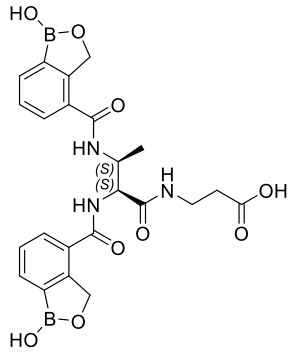
DSL-165A



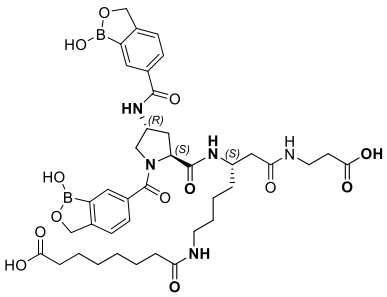
DSL-166A



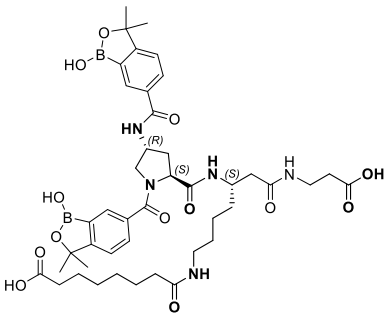
DSL-167A



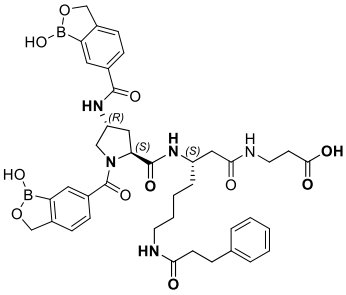
DSL-168A



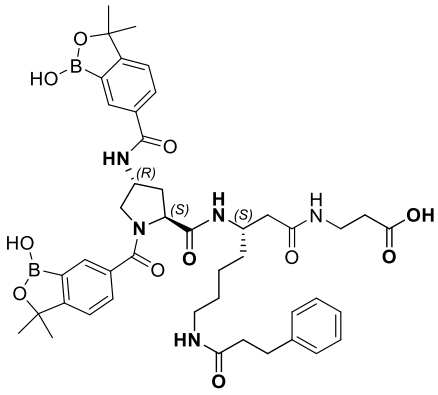
DSL-169A



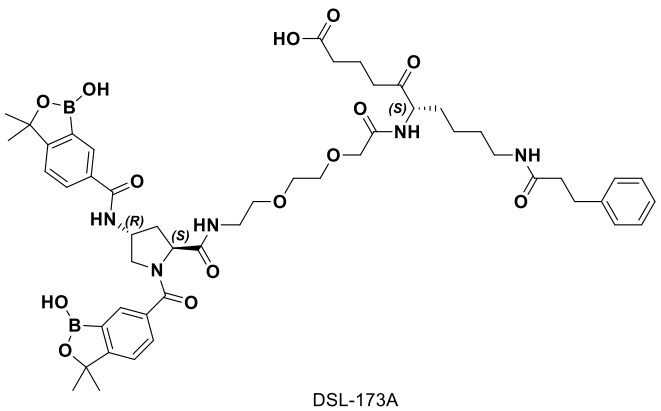
DSL-170A



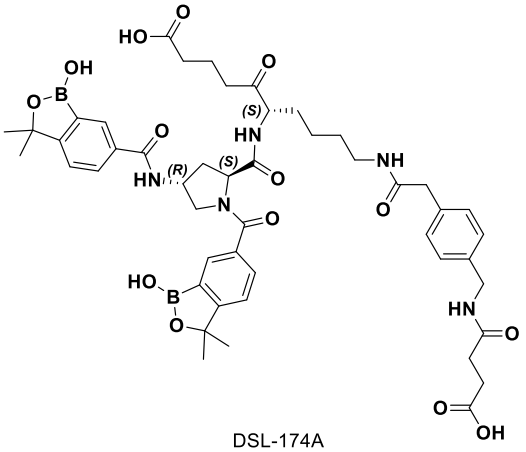
DSL-171A



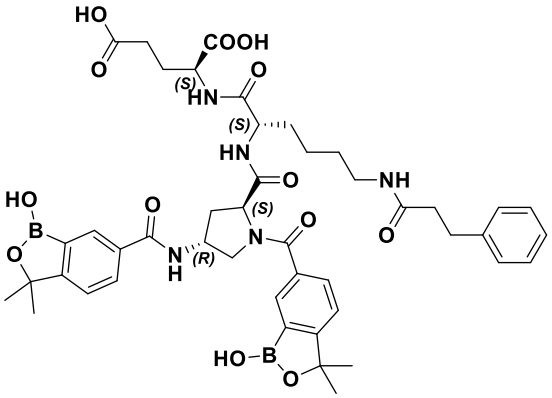
DSL-172A ,



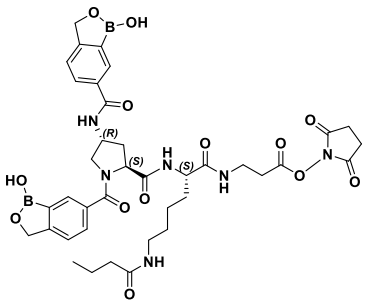
DSL-173A ,



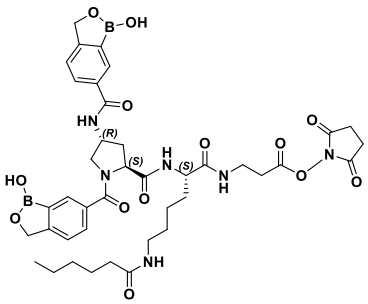
DSL-174A ,



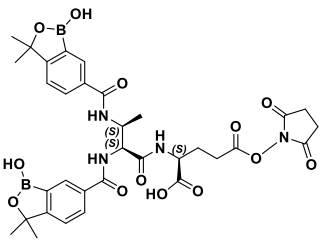
DSL-175A , un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el Z1c-enlazador se selecciona de:



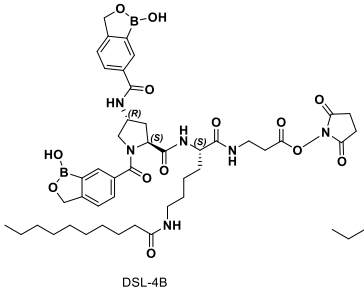
DSL-1B



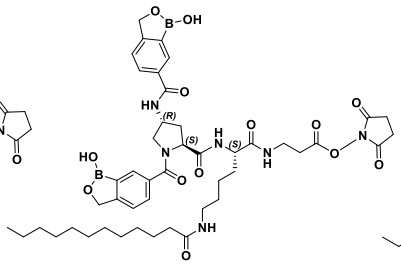
DSL-2B



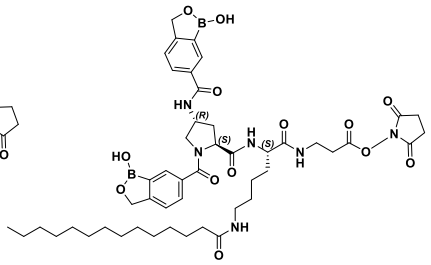
DSL-3B



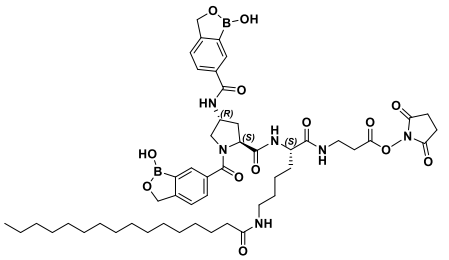
DSL-4B



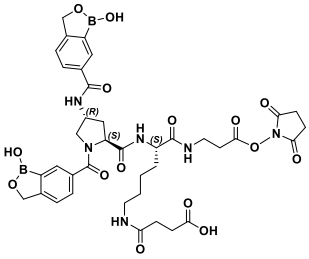
DSL-5B



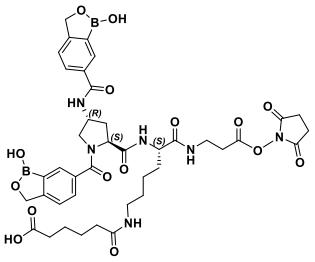
DSL-6B



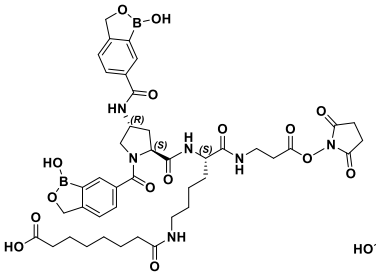
DSL-7B



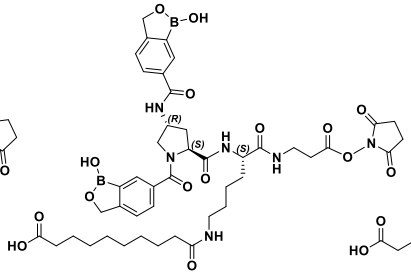
DSL-8B



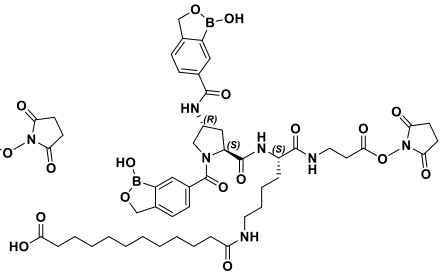
DSL-9B



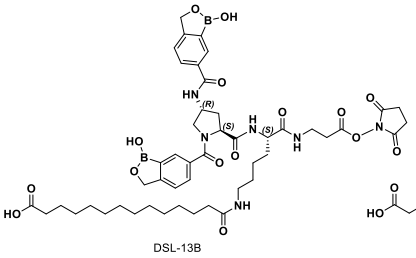
DSL-10B



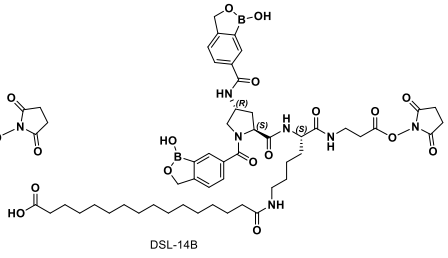
DSL-11B



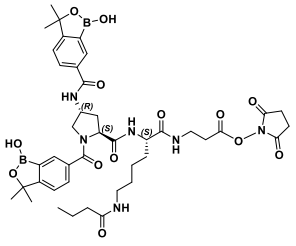
DSL-12B



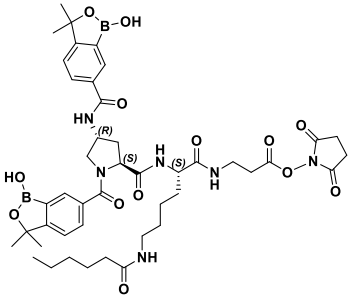
DSL-13B



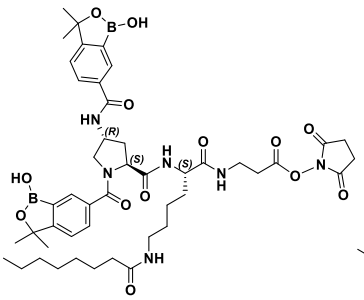
DSL-14B



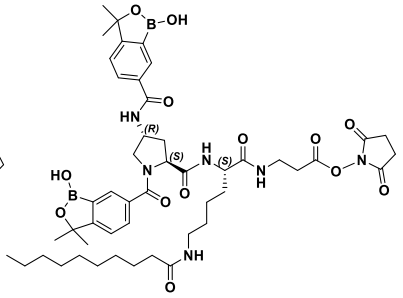
DSL-15B



DSL-16B

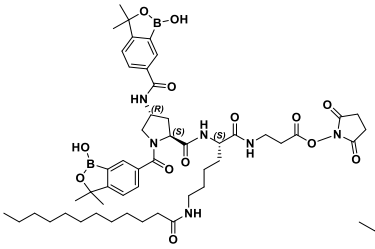


DSL-17B

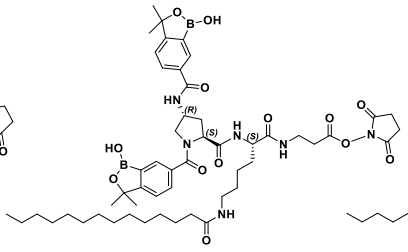


DSL-18B

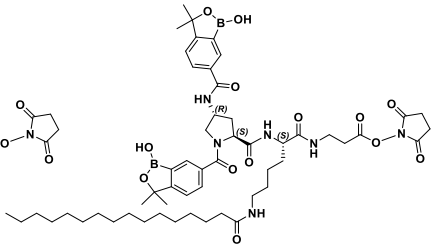
5



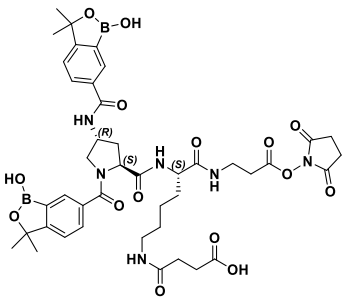
DSL-19B



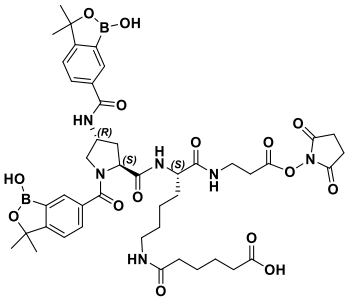
DSL-20B



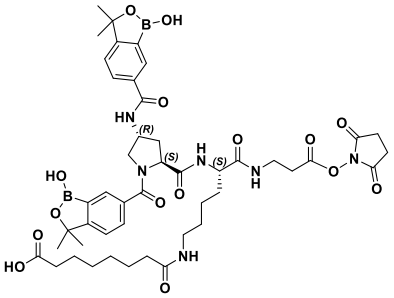
DSL-21B



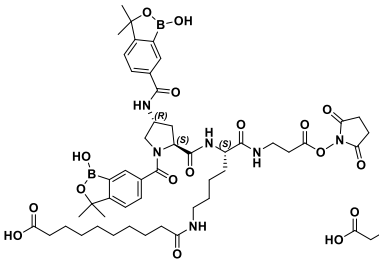
DSL-22B



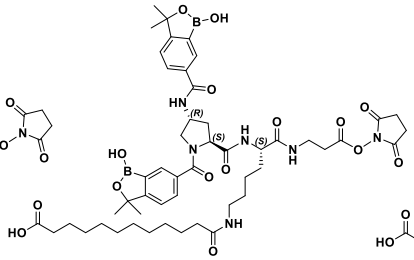
DSL-23B



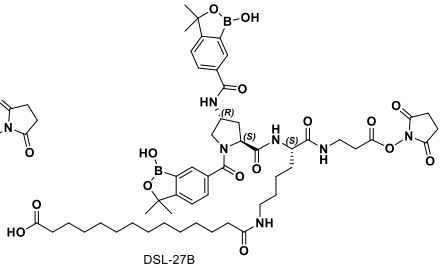
DSL-24B



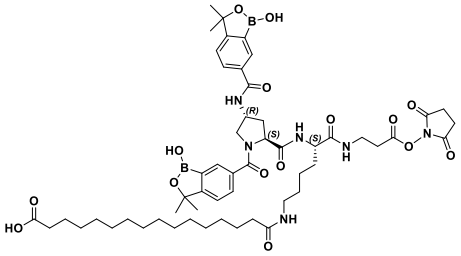
DSL-25B



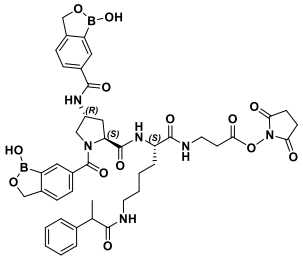
DSL-26B



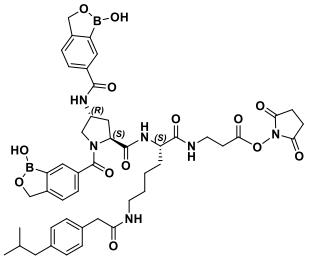
DSL-27B



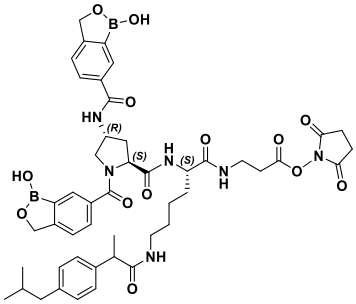
DSL-28B



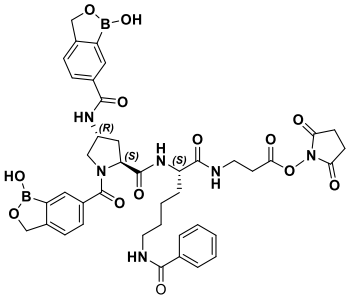
DSL-29B



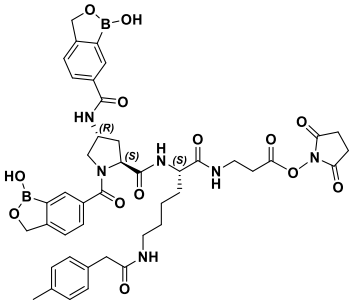
DSL-30B



DSL-31B

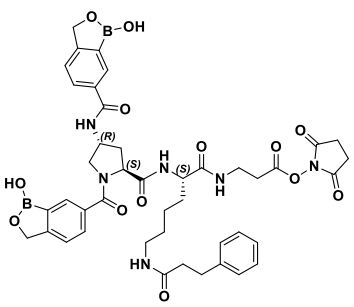


DSL-32B

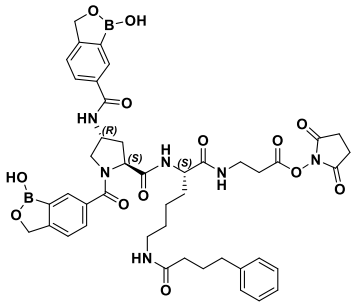


DSL-33B

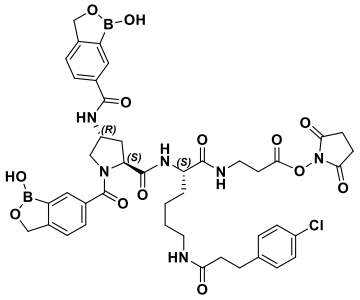
5



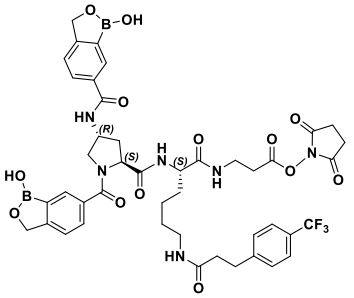
DSL-34B



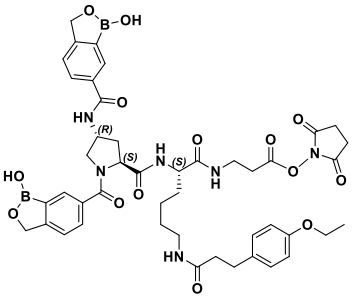
DSL-35B



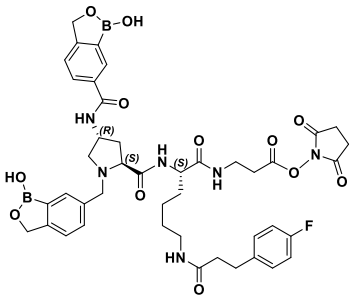
DSL-36B



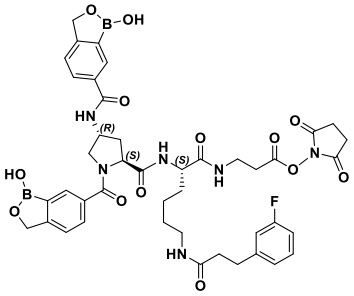
DSL-37B



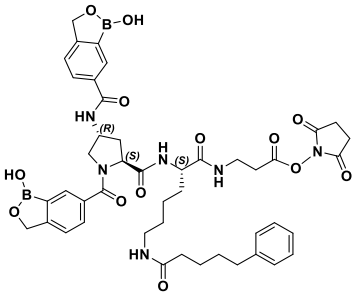
DSL-38B



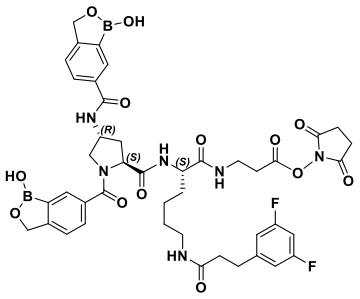
DSL-39B



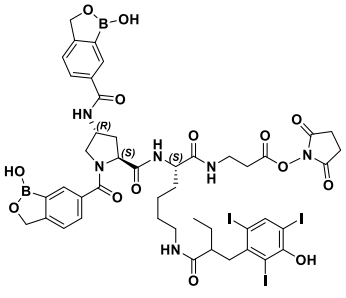
DSL-40B



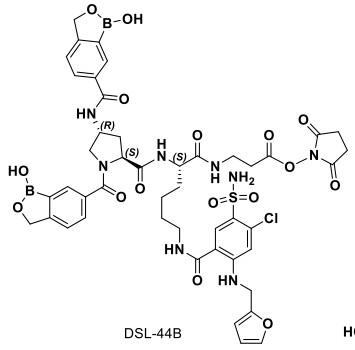
DSL-41B



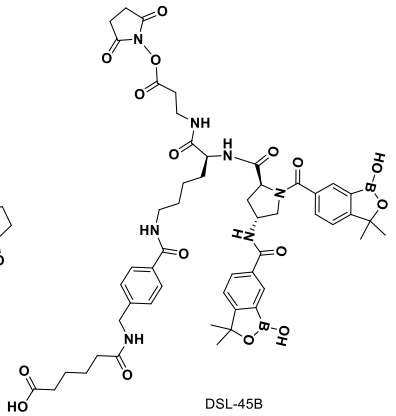
DSL-42B



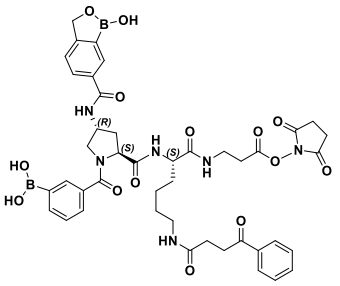
DSL-43B



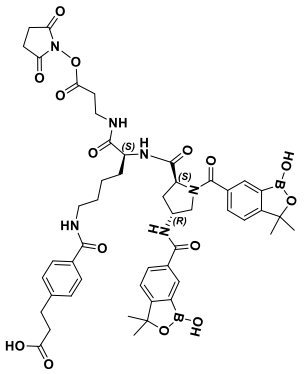
DSL-44B



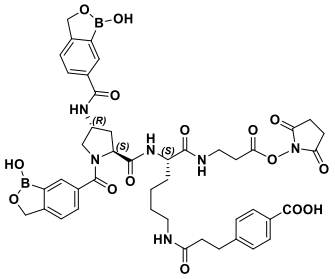
DSL-45B



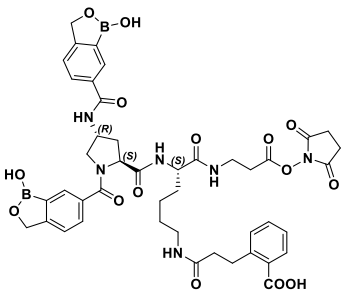
DSL-46B



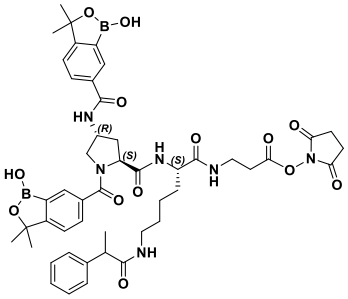
DSL-47B



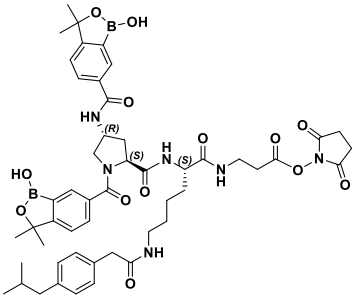
DSL-48B



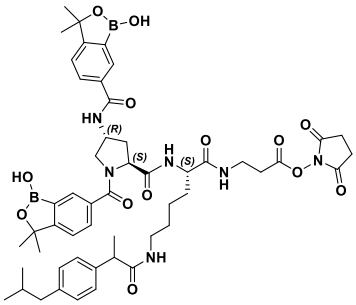
DSL-49B



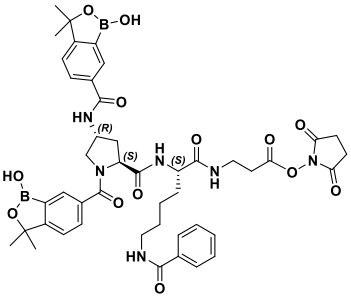
DSL-50B



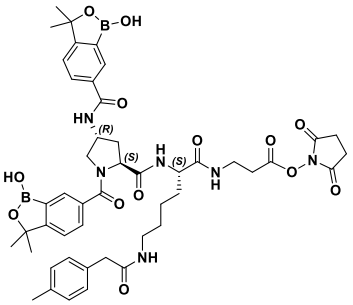
DSL-51B



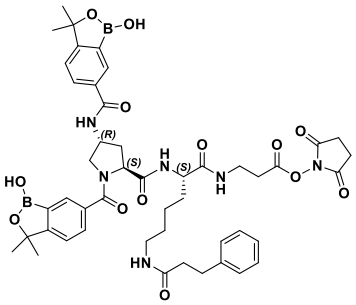
DSL-52B



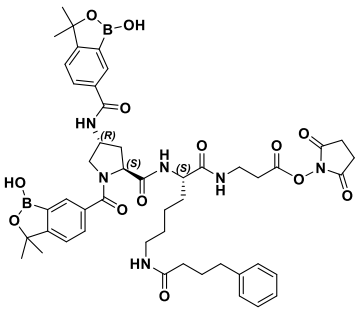
DSL-53B



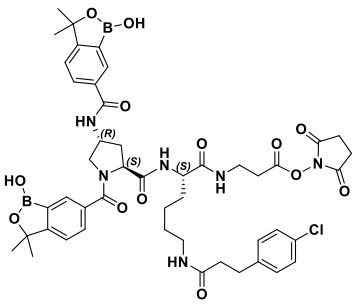
DSL-54B



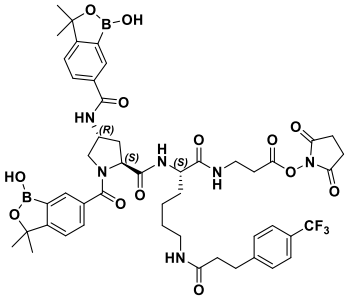
DSL-55B



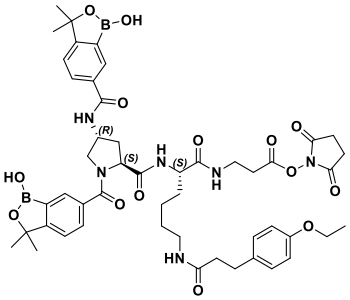
DSL-56B



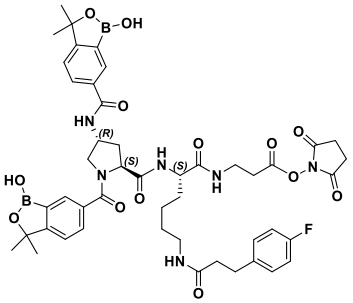
DSL-57B



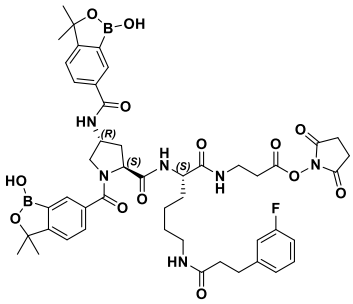
DSL-58B



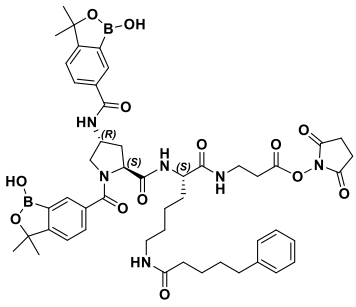
DSL-59B



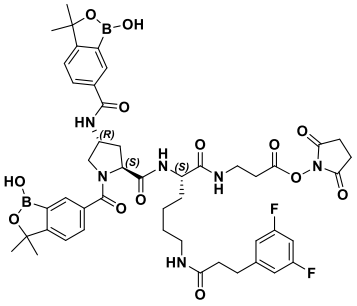
DSL-60B



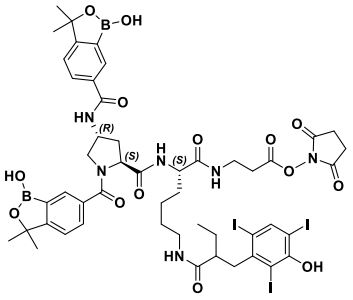
DSL-61B



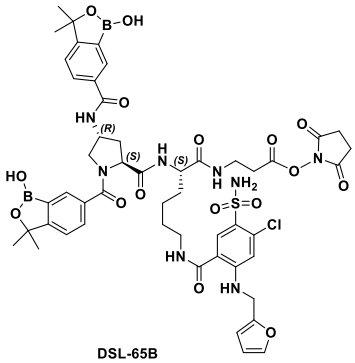
DSL-62B



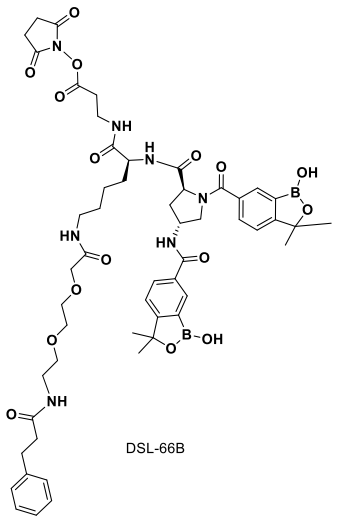
DSL-63B



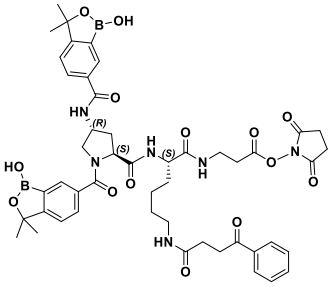
DSL-64B



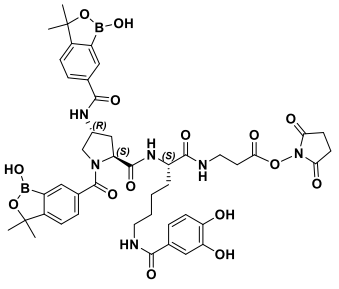
DSL-65B



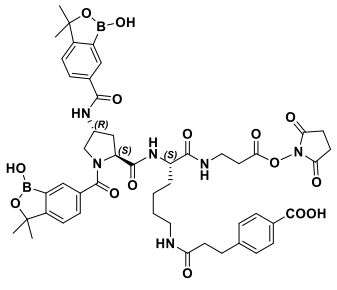
DSL-66B



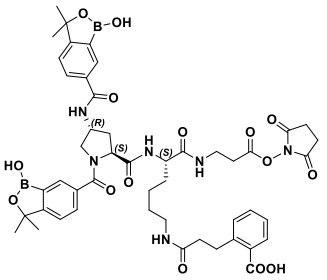
DSL-67B



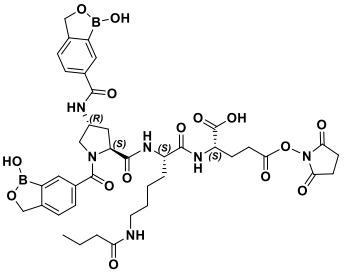
DSL-68B



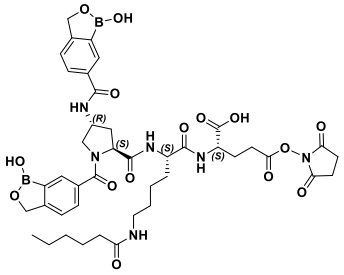
DSL-69B



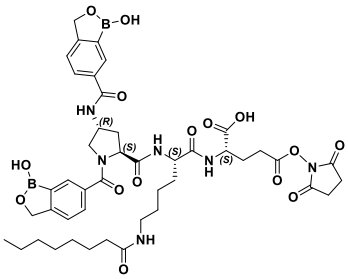
DSL-70B



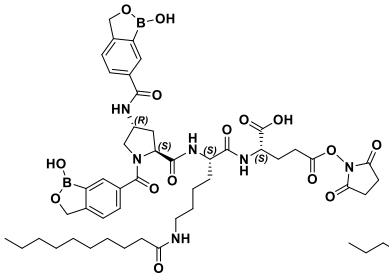
DSL-71B



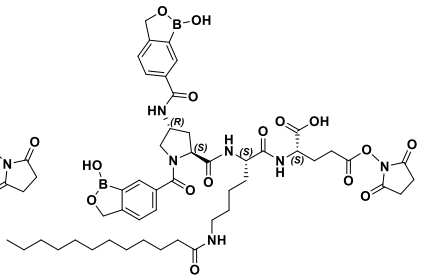
DSL-72B



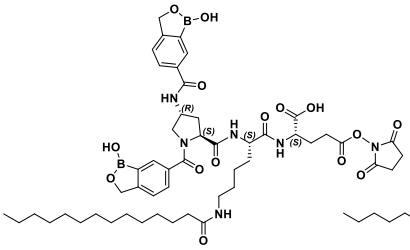
DSL-73B



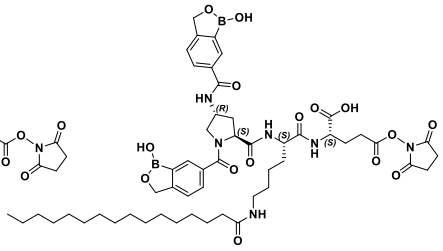
DSL-74B



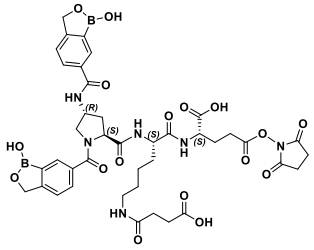
DSL-75B



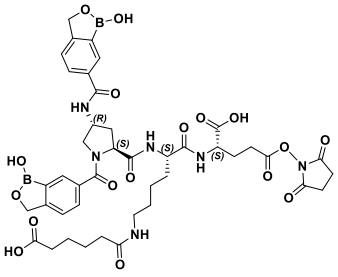
DSL-76B



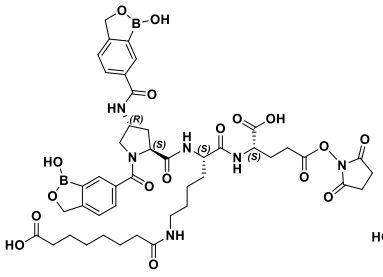
DSL-77B



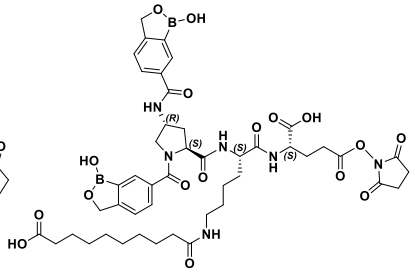
DSL-78B



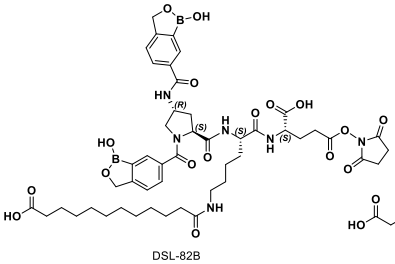
DSL-79B



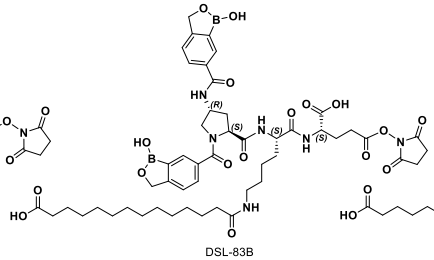
DSL-80B



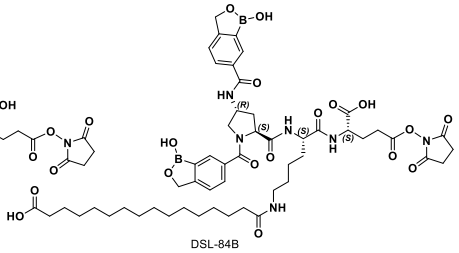
DSL-81B



DSL-82B

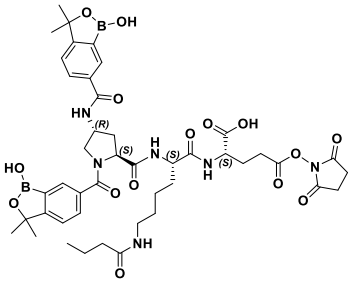


DSL-83B

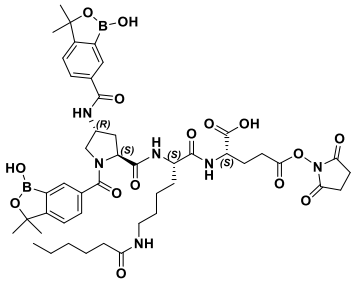


DSL-84B

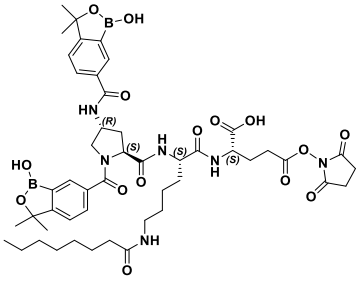
5



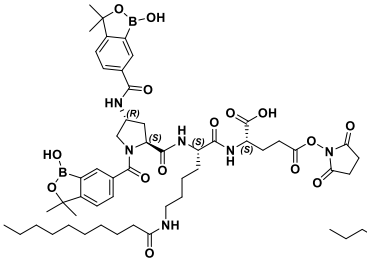
DSL-85B



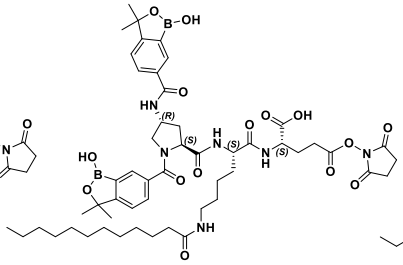
DSL-86B



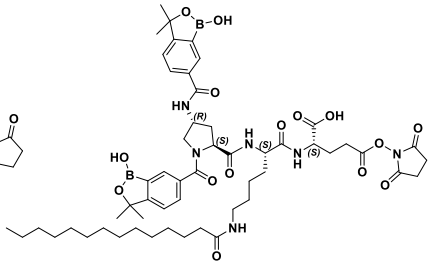
DSL-87B



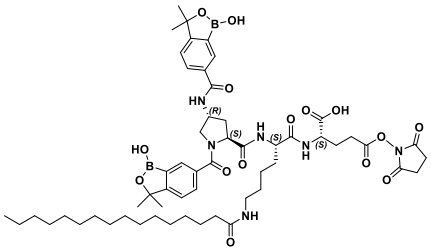
DSL-88B



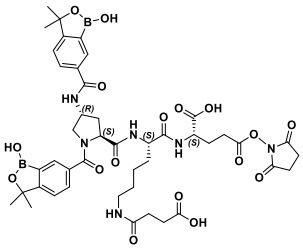
DSL-89B



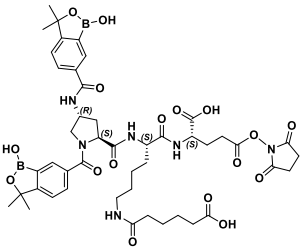
DSL-90B



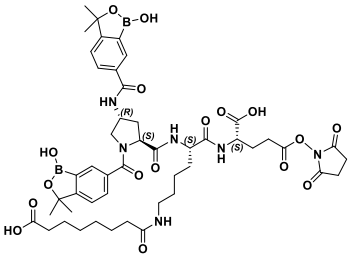
DSL-91B



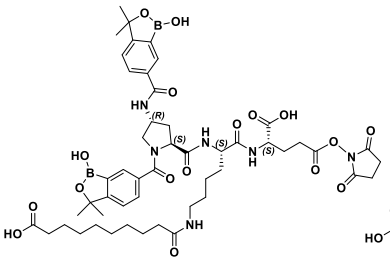
DSL-92B



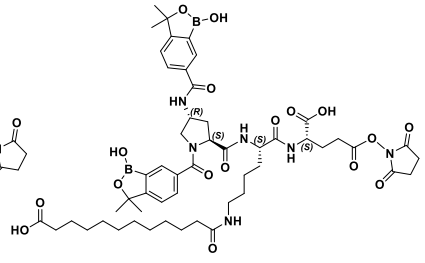
DSL-93B



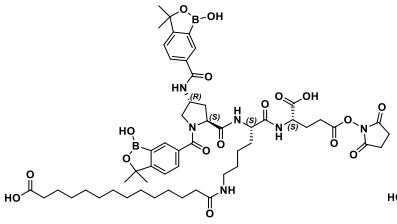
DSL-94B



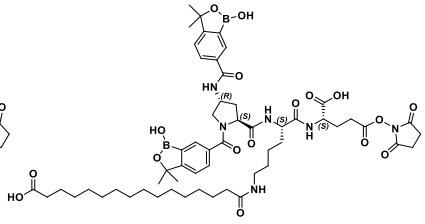
DSL-95B



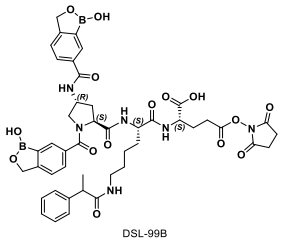
DSL-96B



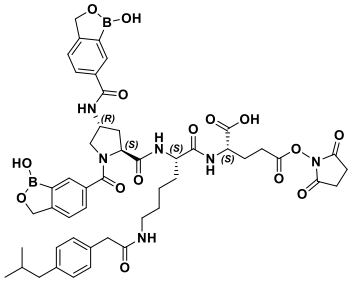
DSL-97B



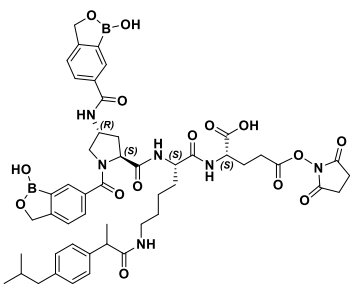
DSL-98B



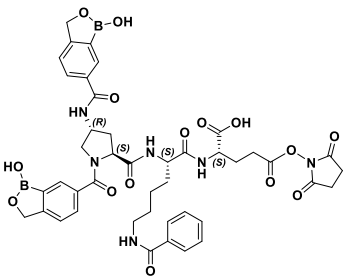
DSL-99B



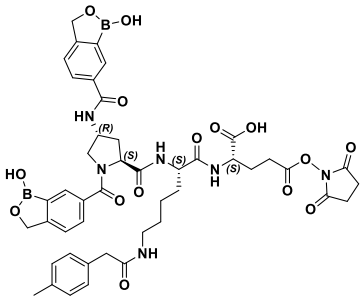
DSL-100B



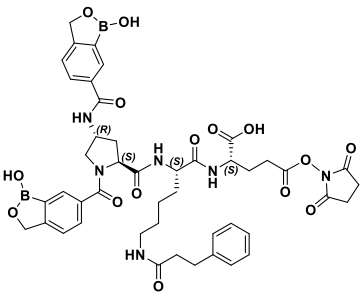
DSL-101B



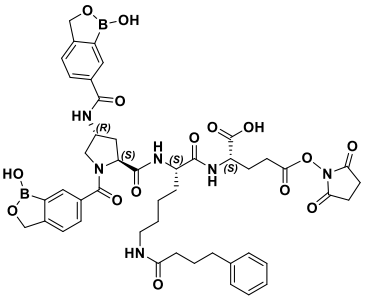
DSL-102B



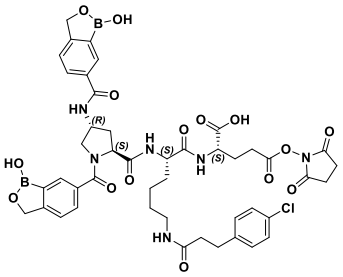
DSL-103B



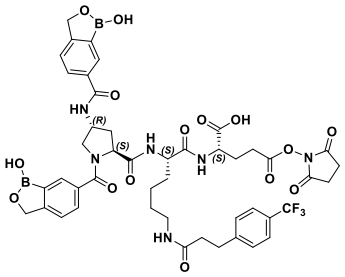
DSL-104B



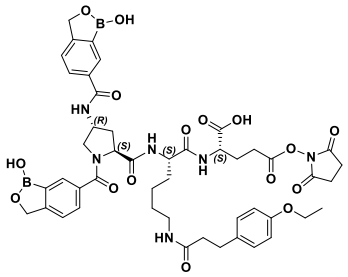
DSL-105B



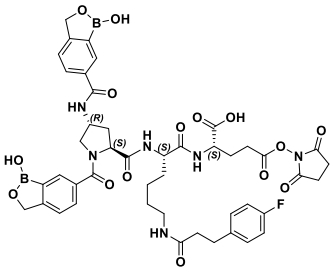
DSL-106B



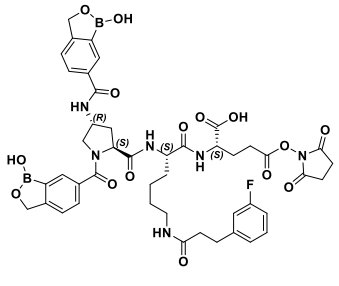
DSL-107B



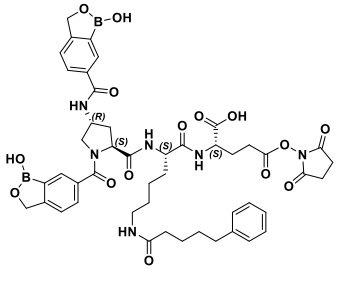
DSL-108B



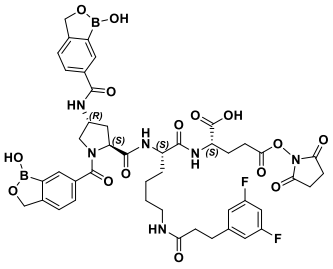
DSL-109B



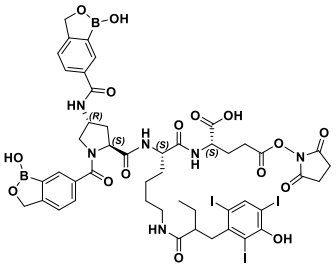
DSL-110B



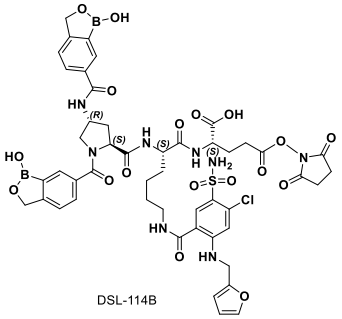
DSL-111B



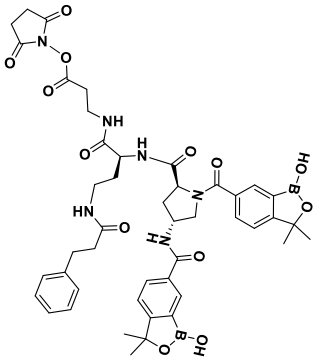
DSL-112B



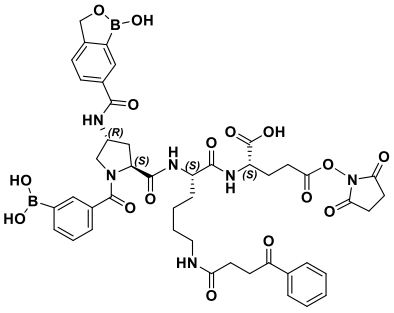
DSL-113B



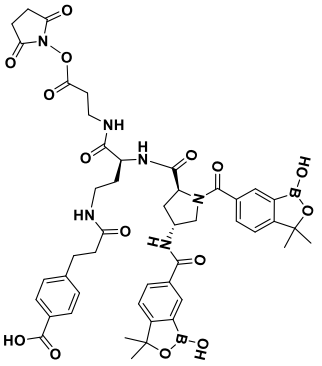
DSL-114B



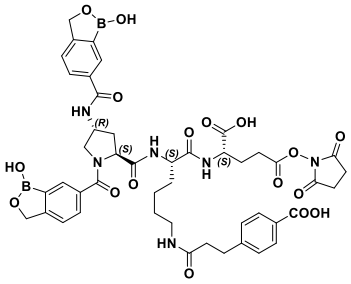
DSL-115B



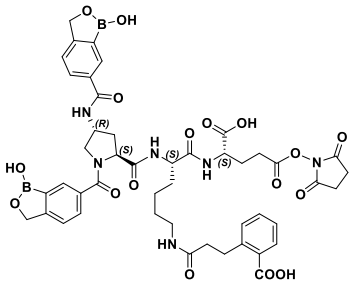
DSL-116B



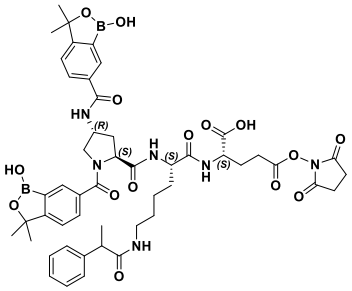
DSL-117B



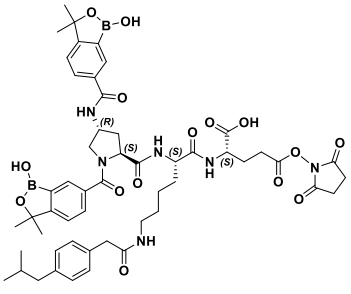
DSL-118B



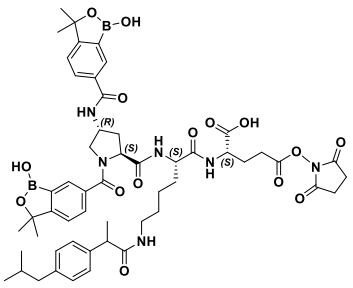
DSL-119B



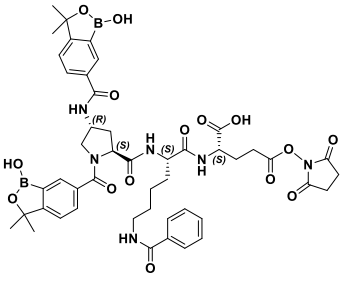
DSL-120B



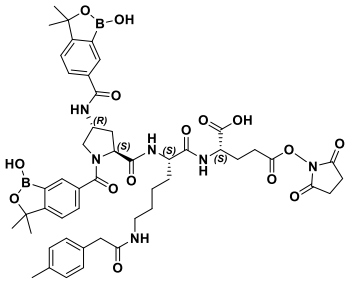
DSL-121B



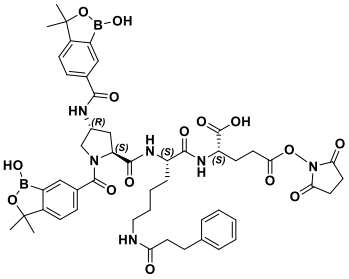
DSL-122B



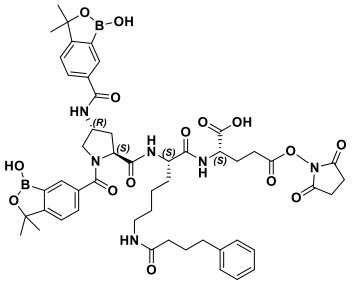
DSL-123B



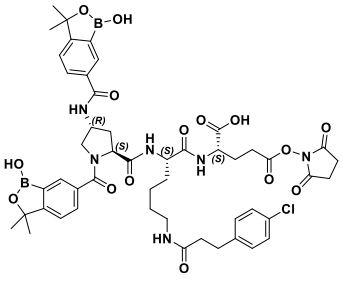
DSL-124B



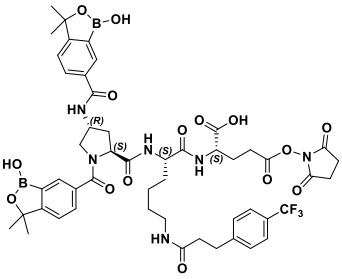
DSL-125B



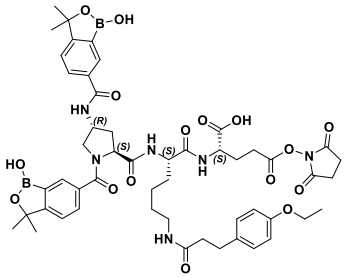
DSL-126B



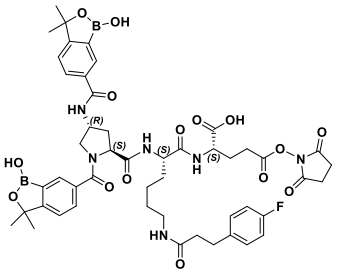
DSL-127B



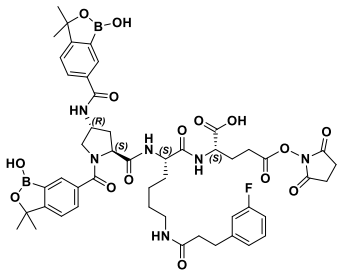
DSL-128B



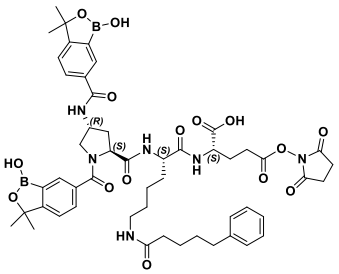
DSL-129B



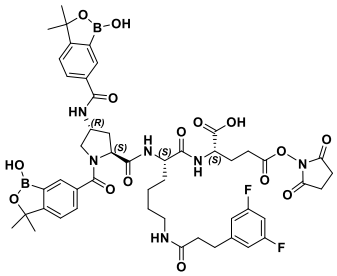
DSL-130B



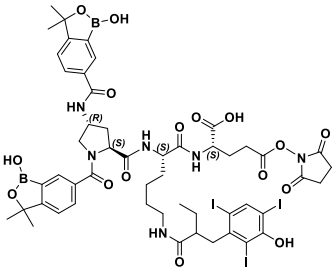
DSL-131B



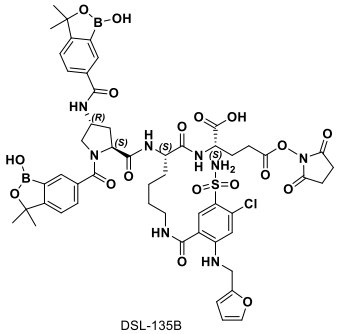
DSL-132B



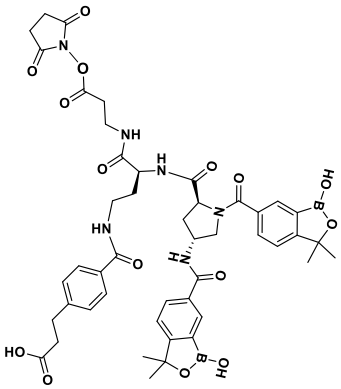
DSL-133B



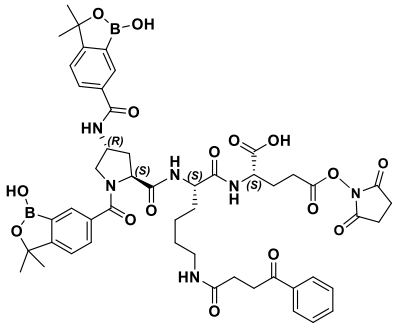
DSL-134B



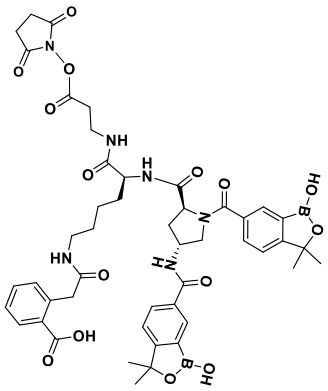
DSL-135B



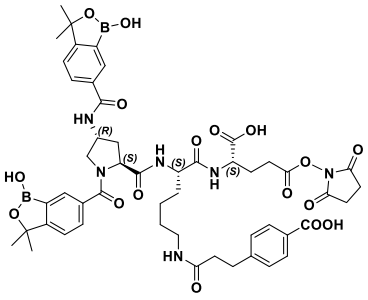
DSL-136B



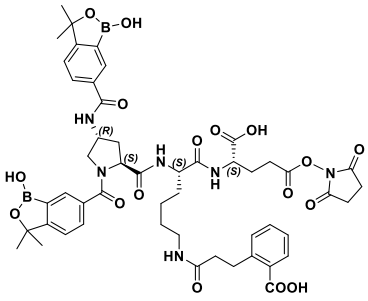
DSL-137B



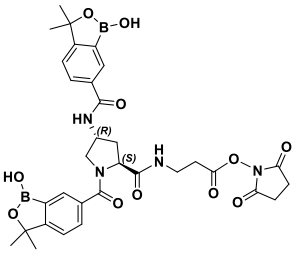
DSL-138B



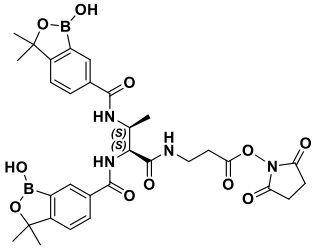
DSL-139B



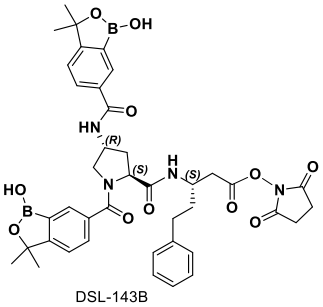
DSL-140B



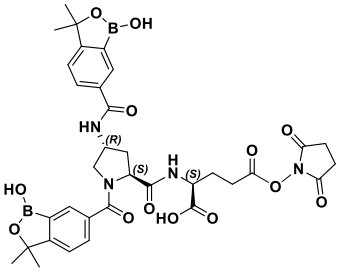
DSL-141B



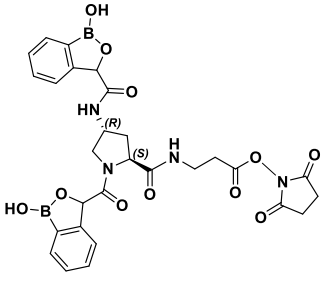
DSL-142B



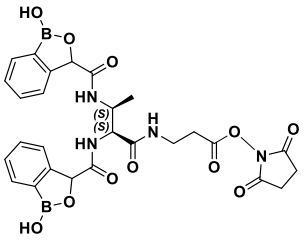
DSL-143B



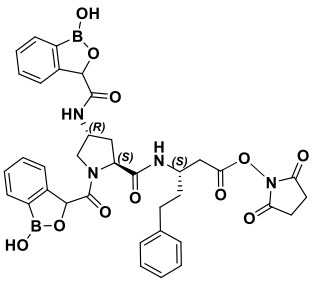
DSL-144B



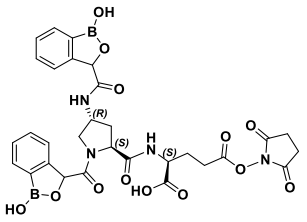
DSL-145B



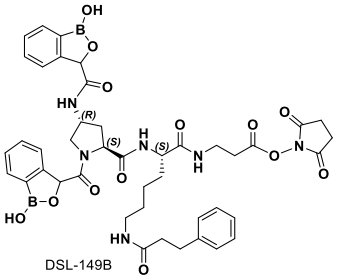
DSL-146B



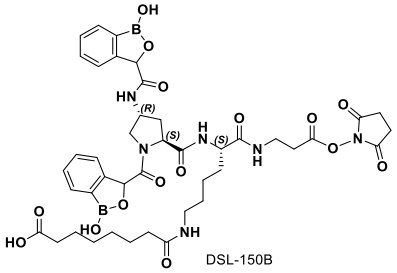
DSL-147B



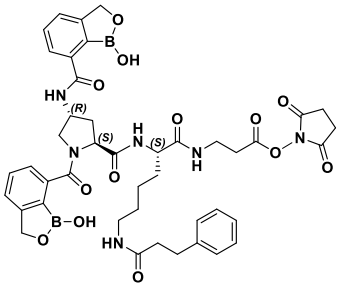
DSL-148B



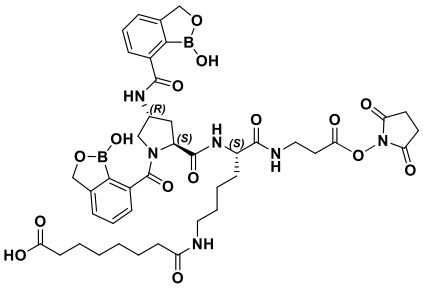
DSL-149B



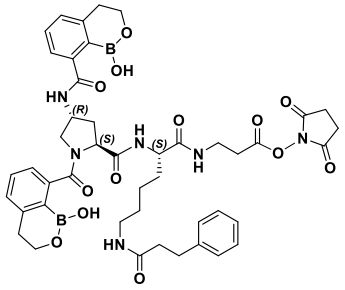
DSL-150B



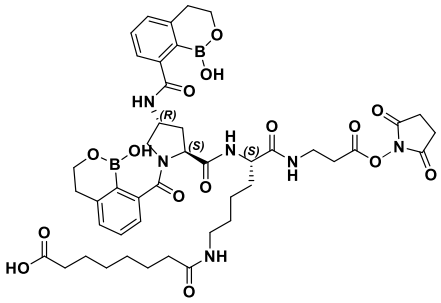
DSL-151B



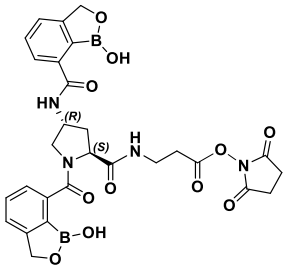
DSL-152B



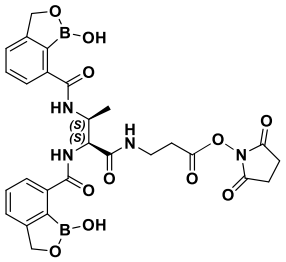
DSL-153B



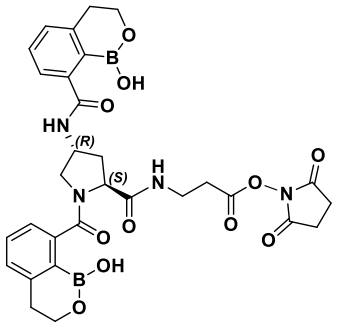
DSL-154B



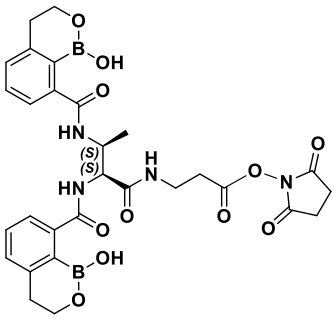
DSL-155B



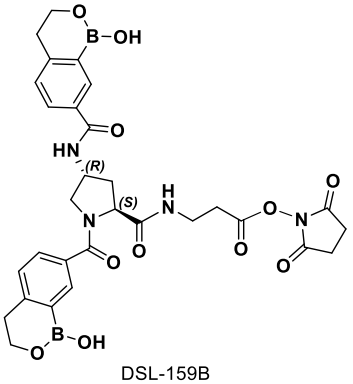
DSL-156B



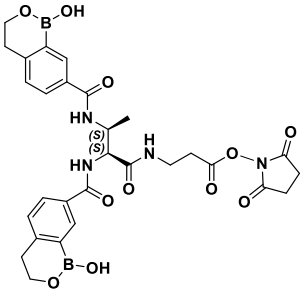
DSL-157B



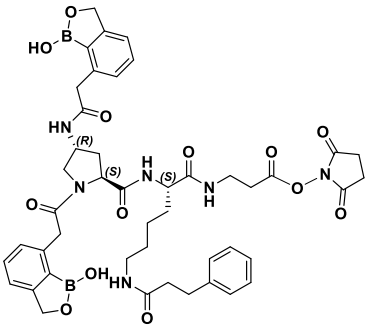
DSL-158B



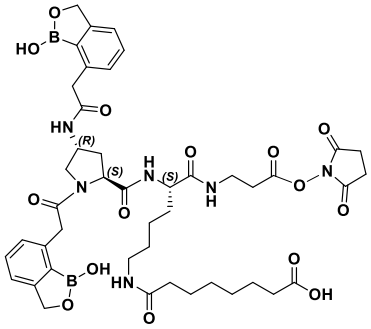
DSL-159B



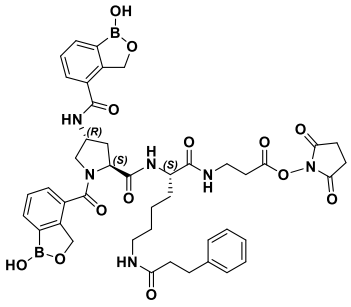
DSL-160B



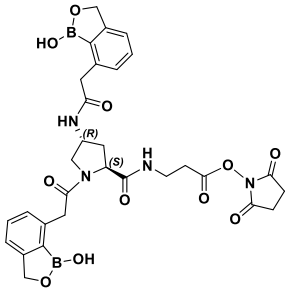
DSL-161B



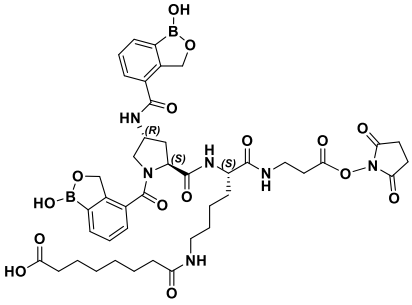
DSL-162B



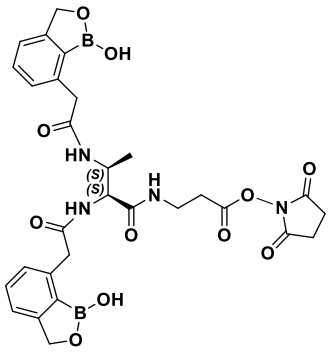
DSL-163B



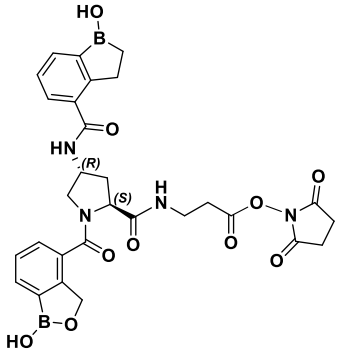
DSL-164B



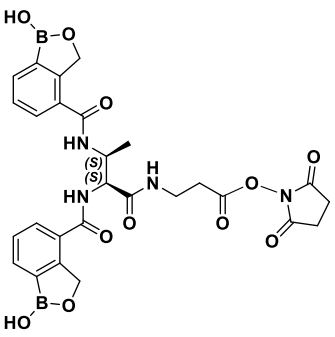
DSL-165B



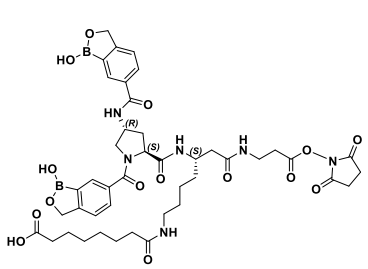
DSL-166B



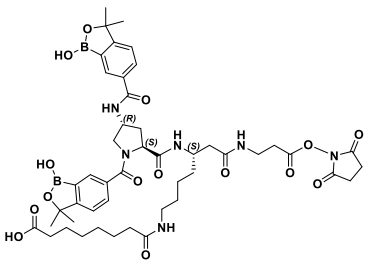
DSL-167B



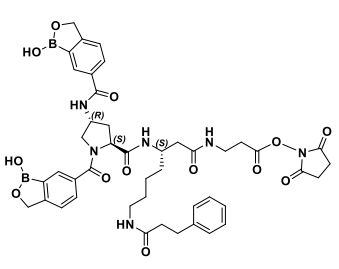
DSL-168B



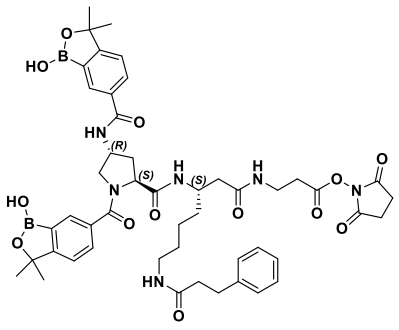
DSL-169B



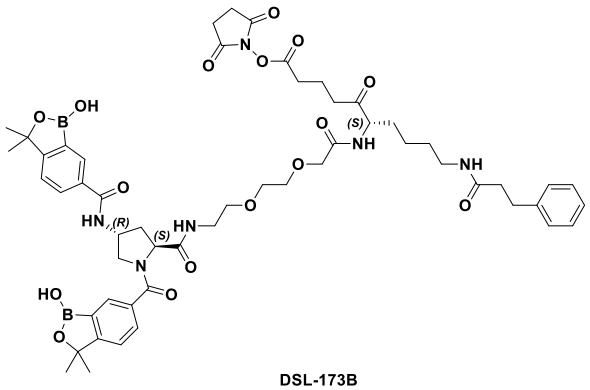
DSL-170B



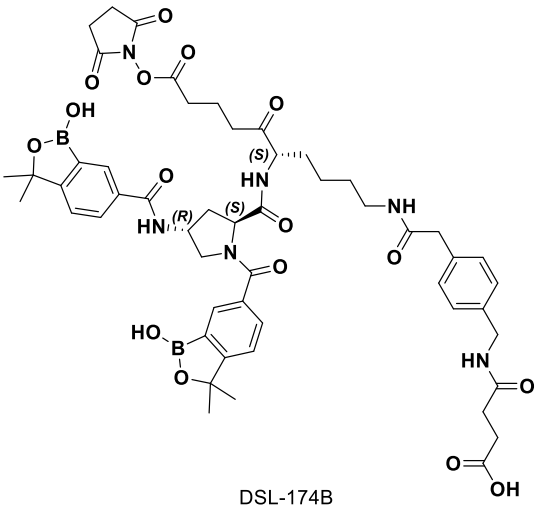
DSL-171B



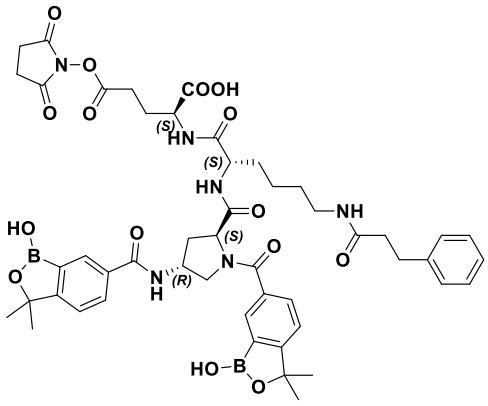
DSL-172B ,



DSL-173B ,



DSL-174B ,



DSL-175B , un

estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de estos.

En al menos una modalidad, el compuesto de la presente divulgación se puede usar como intermediario en la elaboración de una sustancia farmacéutica o terapéutica de un compuesto profiláctico.

En otro aspecto, la descripción proporciona un análogo de insulina humano, que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la secuencia de la cadena A comprende:

$X_{aa'}X_{bb'}X_{cc'}X_{dd'}X_{ee'}X_{ff'}X_{gg'}$VEQCC$X_{hh'}X_{ii'}$ICSLYQLEN$YCNX_{jj'}X_{kk'}X_{ll'}X_{mm'}X_{nn'}X_{oo'}X_{pp'}$ (sec. con núm. de ident.:24015); y en donde la secuencia de la cadena B comprende:

(i)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}$K$X_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}$QHLCGSHLVEALYLVC$X_{oo}X_{pp}X_{qq}$GFFYT$X_{rr}$ $X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24016),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, Xtt, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y y W,

(ii)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}$KP$X_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}X_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}$QHLCGSHLVEALYLVC$X_{oo}X_{pp}X_{qq}$GFFYT$X_{rr}$ $X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24017),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, Xtt, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y y W, y en donde X_{ee} se selecciona de los residuos de aminoácidos A, E, F, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y y W,

(iii)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24018),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, X_{tt}, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y, W y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} está presente y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} es G,

(iv)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24019),

en donde cada uno de $X_{aa'}$,$X_{bb'}$,$X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, X_{tt}, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y, W y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} está presente y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} es S, o

(v)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24020),

en donde cada uno de $X_{aa'}$,$X_{bb'}$,$X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, Xtt, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y, W y al menos

dos de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} están presentes y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} es S y otro es G.

En algunas modalidades, la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1 y 3 a 33, y está opcionalmente anexada en el extremo terminal N y/o en el extremo terminal C por al menos uno seleccionado de KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, KEY, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, KQQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY y las sec. con núms. de ident.: 75 a 24014, 24037-24046, y en donde la cadena B comprende al menos una de las sec. con núms. de ident.: 2 y 34 a 74, 24047 y 24048, y se añade opcionalmente en el extremo terminal N y/o en el extremo terminal C por al menos uno seleccionado de KA, KD, KE,

KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, KEY, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, KQQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY y las sec. con núms. de ident.: 75 a 24014, 24037-24046.

En algunas modalidades, la cadena A comprende una secuencia seleccionada entre las sec. con núms. de ident. 1 y 3 a 33, la cadena B comprende al menos una de las sec. con núms. de ident. 2 y 34 a 74, 24047 y 24048, y

(a)

la cadena A y la cadena B están cada una independiente y opcionalmente unidas al extremo terminal N y/o al extremo terminal C por al menos una seleccionada de:

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, KEY, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, KQQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY,

sec. con núm. de ident. 75 a 24014, 24037-24046,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, KEY, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN,

KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, KQQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY y,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 75 a 3224,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 3225 a 6374,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 6375 a 15194,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 15195 a 18134,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 18135 a 21074, y

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 21075 a 24014, 24037-24046, o

(b)

tanto el extremo terminal N como el extremo terminal C de la cadena B se conjugan covalentemente de forma independiente, a través de un enlace peptídico, con uno seleccionado de:

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, KEY, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, KQQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY, sec. con núm. de ident. 75 a 24014, 24037-24036,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, KEY, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH,

KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, KQQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 75 a 3224,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 3225 a 6374,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 6375 a 15194,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 15195 a 18134,

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 18135 a 21074, y

KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY y sec. con núm. de ident. 21075 a 24014, 24037-24036.

En algunas modalidades, la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1 y 3 a 33, y opcionalmente se adjunta en el terminal N y/o en el terminal C por al menos uno seleccionado de KA, KD, KE., KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, LLAVE, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, K QQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY, sec. con núms. de ident.: 75 a 24014, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043) y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042); y

en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2 y 34 a 74, 24047 y 24048, y está opcionalmente unida al extremo terminal N y/o al extremo terminal C por al menos uno seleccionado de KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, KEY, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, KQQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY, sec. con núm. de ident.: 75 a 24014, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043), y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042).

En algunas modalidades, no se agregan o eliminan más de 4 residuos de la cadena A y/o la cadena B de la insulina.

En algunas modalidades, un residuo K está presente en el extremo terminal N de la cadena A y/o la cadena B, y/o en donde no más de tres residuos K están presentes en el extremo terminal N de la cadena A y/o la cadena B, y/o en donde en (i) la tirosina en A14 se reemplaza con ácido glutámico, y/o (ii) la tirosina en B16 se reemplaza con histidina, y/o (iii) la fenilalanina en B25 se reemplaza con una histidina, y/o en donde de uno a tres residuos seleccionados de los residuos B20, B21 y B22-B29 de la cadena B, los residuos A4 o A8 de la cadena A y los residuos de un polipéptido opcionalmente extendido son residuos de lisina, y/o en donde sólo está presente un residuo K dentro de los 10 residuos del extremo terminal N de la cadena B.

En algunas modalidades, X1 comprende una insulina y/o un análogo de insulina como se divulga en la presente.

En algunas modalidades, X1 comprende una insulina y/o análogo de insulina como se divulga en la presente, y la insulina y/o análogo de insulina comprende además un espaciador covalente opcional.

En algunas modalidades, un grupo amino de una o más cadenas laterales de uno a cuatro residuos de lisina de insulina se conjuga cada uno de forma independiente covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina comprende al menos dos aminas que se conjugan covalentemente como se describe en la Fórmula I, en donde una amina es el grupo amino terminal N de la cadena B de la insulina, y la otra amina es la amina de cadena lateral de una lisina que está de 0 a 5 residuos del residuo B22 de la cadena B

de la insulina, y/o la amina de la cadena lateral de una lisina que está de 1 a 5 residuos del residuo A21 de la cadena A de la insulina.

En algunas modalidades, un grupo amino en el extremo terminal N de la cadena B de la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, y q' es opcionalmente 2 o más, y la insulina incluye al menos una conjugación covalente adicional a X1 como se describe independientemente por la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, tal como en los Ejemplos 1-915, y en donde se añaden o eliminan opcionalmente de 1 a 4 residuos de la cadena A y/o la cadena B de las insulinas mostradas en los Ejemplos 1-915.

En otro aspecto, la divulgación proporciona una insulina (por ejemplo, una insulina modificada) que puede usarse como un intermediario para la elaboración de un conjugado como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, cada amina secundaria en las Fórmulas FF1-FF231 que no está conjugada con ninguna de B_1, B_2 o B_3, se acetila o alquila opcionalmente de forma independiente.

En algunas modalidades, el extremo terminal N de la cadena A y/o el extremo terminal N de la cadena B de la insulina se conjugan adicionalmente cada uno independientemente de forma covalente con al menos dos grupos aromáticos que contienen boro, y/o en donde el extremo terminal C de la cadena B se extiende más con un polipéptido de hasta 20 residuos, o el extremo terminal C de la cadena A se extiende más con un polipéptido de hasta 40 residuos, cada polipéptido que comprende independientemente al menos un residuo de lisina en el que el grupo amino de la

cadena lateral de lisina está conjugado covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, X1 es insulina que tiene una secuencia que comprende uno seleccionado de: una lisina en el residuo B21 de la cadena B y una arginina en el residuo B29 de la cadena B; una lisina en el residuo B21 de la cadena B; y una lisina en el residuo B29 de la cadena B; en donde un grupo amino de al menos una lisina de la secuencia está conjugado covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, X1 es insulina que tiene una secuencia que comprende: una lisina en el residuo B21 de la cadena B; y al menos una lisina en el terminal N de la cadena B; en donde un grupo amino de al menos una lisina de la secuencia está conjugado covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, el extremo terminal C de Z1a se conjuga a través de un enlace amida con un Z1b, y el Z1b se conjuga con el extremo terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace amina, y en donde la insulina opcionalmente se conjuga adicionalmente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un Z1a que comprende al menos tres residuos de aminoácidos que tienen una cadena lateral; la cadena lateral de dos residuos de Z1a se conjuga entre sí a través de un enlace covalente incluido en al menos uno seleccionado de un enlace de triazol, un enlace amida, un enlace disulfuro, un enlace tioéter, un enlace tioleno, y un enlace amina; y los dos residuos conjugados son al menos un residuo separado.

En algunas modalidades, la amina del terminal N de un Z1a se conjuga covalentemente con un Z1c.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un Z1a que comprende uno o más aminoácidos seleccionados a partir de lisina, ácido diaminopropiónico, glicina, ácido diaminobutírico, serina, histidina y ornitina, y al menos una o más de las cadenas laterales del uno o más aminoácidos se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un Z1a que comprende uno o más residuos de ácido glutámico o aspártico y, opcionalmente, otros aminoácidos naturales, y al menos un residuo de lisina que está conjugado covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, el compuesto comprende al menos un Z1a que comprende al menos un residuo de lisina que está conjugado covalentemente como se describe en la Fórmula I, en donde la mayoría de los residuos son residuos cargados negativamente.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, y Z1b está ausente y el extremo terminal C de Z1a se conjuga directamente con el extremo terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace peptídico.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I,

n'=0 y el terminal C de Z1a se conjuga directamente con el terminal N de la cadena B de la insulina mediante un enlace peptídico; y Z1a comprende al menos un

aminoácido de cada uno de los grupos M1 y M2 de tal manera que no dos residuos adyacentes son del mismo grupo y Z1a contiene al menos una lisina que se conjuga covalentemente como se describe por la Fórmula I, en donde: (i) grupo M1 comprende lisina y alanina y el grupo M2 comprende glicina, ácido glutámico, serina, treonina, alanina y prolina; o (ii) el grupo M1 consiste en lisina y alanina; y el grupo M2 consiste en glicina, ácido glutámico, serina, treonina, alanina y prolina.

19. En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I,

n'=0 y el terminal C de Z1a se conjuga directamente con el terminal N de la cadena B de la insulina mediante un enlace peptídico;

Z1a comprende al menos un aminoácido seleccionado de K, P, E, G, S, T, A, y R, de tal manera que la secuencia comprende al menos una lisina, al menos una prolina, y al menos un aminoácido seleccionado de H, R, A y T; y

el grupo amino de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, n'=0 y el extremo terminal C de Z1a se conjuga directamente con el extremo terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace peptídico; y Z1a comprende al menos un aminoácido seleccionado de alanina, glicina, ácido aspártico, treonina, histidina, metionina, cisteína, isoleucina, leucina, valina y glutamina; y al menos una lisina que tiene un grupo amino de cadena lateral que se conjuga covalentemente como se describe por la Fórmula I.; y el resto de los aminoácidos en

Z1a se seleccionan cada uno independientemente de los veinte aminoácidos de origen natural.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, n'=0 y el extremo terminal C de Z1a se conjuga directamente con el extremo terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace peptídico; Z1a tiene una secuencia seleccionada de: KPA, KPH, GKPA, GKPS, KP, GKPSG, y GKPGS; y Z1a comprende al menos una lisina que tiene un grupo amino de cadena lateral que se conjuga covalentemente como se describe por la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, n'=0 y el extremo terminal C de Z1a se conjuga directamente con el extremo terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace peptídico; Z1a comprende dos o más copias de una secuencia seleccionada de: EGE, SGS, GSG, KP, GEG, E, GG, S, T, A, y R de tal manera que dos copias adyacentes no son iguales; Z1a contiene opcionalmente uno o más de H, A, N y R; y el grupo amino de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, n'=0 y el extremo terminal C de Z1a se conjuga directamente con el extremo terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace peptídico; Z1a comprende uno o más aminoácidos seleccionados de K, P, E, G, S, T, A y R, de tal manera que la secuencia comprende al menos una lisina, al menos una prolina, y al menos un aminoácido seleccionado de H, R, A y T; y el grupo amino de al menos una

cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I.

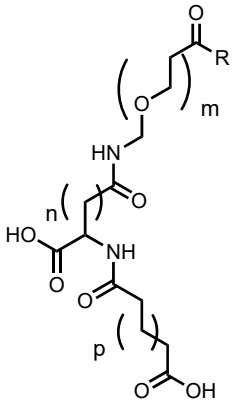
En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, n'=0 y el extremo terminal C de Z1a se conjuga directamente con el extremo terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace peptídico; y al menos una copia de KP está comprendida en la secuencia de polipéptidos de Z1a o insulina, en donde el grupo amino de la cadena lateral de lisina en KP se conjuga covalentemente como se describe por la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe por la Fórmula I, n'=0 y las cadenas laterales de dos residuos de Z1a se conjugan mediante un enlace covalente seleccionado de un triazol, un enlace amida, un enlace disulfuro, un tioéter, un tioleno, y una amina; los dos residuos conjugados están separados por al menos un aminoácido; y el grupo amino de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I.

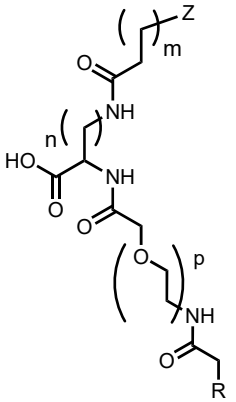
En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, n'=0 y el extremo terminal C de Z1a se conjuga directamente con el extremo terminal N de la cadena B de la insulina a través de un enlace peptídico; Z1a es un polipéptido seleccionado de un polipéptido de la secuencia de la insulina humana, un polipéptido de la secuencia del glucagón humano, un polipéptido de la secuencia del péptido C humano, un polipéptido de la secuencia del GLP-1 humano, un polipéptido de la secuencia de GIP humano, un polipéptido de la secuencia de Extendin humano, y una hormona polipeptídica humana, y en donde el polipéptido comprende al

menos una lisina o Z1a contiene al menos una copia del dipéptido KP, y en donde el grupo amino de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I.

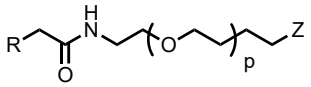
En algunas modalidades, al menos un residuo de lisina, un residuo de cisteína insertado o un residuo que ha sido mutado a cisteína se conjuga covalentemente con una estructura seleccionada independientemente de las Fórmulas F411-F416:



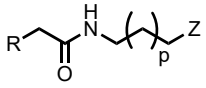
(F411)



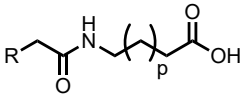
(F412)



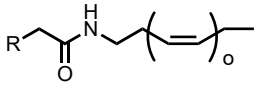
(F413)



(F414)



(F415)



(F416)

, y

en donde en las Fórmulas F411-F416, R representa un punto de unión al grupo amina de la cadena lateral de lisina, o el grupo tiol de la cadena lateral de cisteína; n es un número entero en el rango de 1 a 14, m es un número entero entre 1 y 12, o es un número entero entre 1 y 6, p es un número entero entre 1 y 12; y Z representa uno de –

(C=O)-OH, -NH_2, -CH_3, un colesterol, 7-OH colesterol, 7,25-dihidroxicolesterol, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido glicolitolólico, ácido glicochenodeoxicólico, α-tocoferol, β-tocoferol, γ-tocoferol, δ-tocoferol, αtocotrienol, β-tocotrienol, γ-tocotrienol, o δ-tocotrienol.

En algunas modalidades, el residuo en la posición B29 de la cadena B de la insulina es una lisina conjugada covalentemente a través de un enlace amida con la cadena lateral de un ácido glutámico L o D, y en donde el ácido glutámico L o D está conjugado covalentemente a través de un enlace amida con uno de los ácidos seleccionados a partir de ácido hexanoico, ácido mirístico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido láurico, ácido esteárico y ácido palmítico.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, Z1a comprende un polipéptido con la secuencia $(XA_1X)_m$, en donde: A_1 es un aminoácido L o D; m es un número entero en el rango de 1 a 4; y cada X es K o KP; y el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, Z1a comprende un polipéptido con la secuencia $(XA_1A_2X)_m$ (sec. con núm. de ident.: 24021), en donde: A_1 y A_2 son cada uno independientemente un aminoácido L o D; m es un número entero en el rango de 1 a 4; cada X es K o KP; y el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, Z1a comprende un polipéptido con la secuencia $(XA_1A_2A_3X)_m$ (sec. con núm. de ident.: 24022), en donde: A_1, A_2 y A_3 son cada uno independientemente un aminoácido L o D; m es un número entero en el rango de 1 a 4; cada X es K o KP; y el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe por la Fórmula I, Z1a comprende un polipéptido que comprende una secuencia seleccionada de (XA1X)m(GGGGS)n (sec. con núm. de ident.: 24023), (XA1A2X)m (GGGGS)n (sec. con núm. de ident.: 24024), (XA1A2A3X)m(GGGGS)n (sec. con núm. de ident.: 24025), (XA1X)m(GGGGS)n (XA2X)o (sec. con núm. de ident.: 24026) y (XA1A2X)m(GGGGS)n (XA3A4X)o (sec. con núm. de ident.: 24027), en donde: A_1, A_2, A_3 y A_4 son cada uno independientemente un aminoácido L o D; m es un número entero en el rango de 1 a 4; n es un número entero en el rango de 1 a 4; o es un número entero en el rango de 1 a 4; cada X es K o KP; y el grupo amina épsilon de cada cadena lateral de lisina de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, Z1a comprende un polipéptido con la secuencia $(GX)_m$, en donde: X es KV;

m es un número entero en el rango de 1 a 4, y el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, Z1a comprende un polipéptido con una secuencia seleccionada de: GXA1KGEA2XT)m(GGSGSSS)n (GXGXA3GSSSGSSSXT)o (sec. con núm. de ident.: 24028), (GXA1ESA2LYL)m (sec. con núm. de ident.: 24029), (TXEX)m(GPGS)n (sec. con núm. de ident.: 24030), (GXESA1VA)m (KA2K)n (sec. con núm. de ident.: 24031), (GXEA1A2)m(GGS)n (TYA3XXT)o (sec. con núm. de ident.:24032) y (TXAXYT)m(TSSS)n (sec. con núm. de ident.: 24033), en donde cada X es KV o KP; A_1, A_2, A_3 son cada uno independientemente un aminoácido L o D; m es un número entero en el rango de 1 a 4; n es un número entero en el rango de 1 a 4; y o es un número entero en el rango de 1 a 4; y el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la Fórmula I, Z1a comprende un polipéptido con una secuencia seleccionada de (TKPYA1KEVETA2GSGS)m (GGGGS)n (sec. con núm. de ident.: 24034), (YTPLEA1KPYSTSYKPYSEA1L)m(GKPTSLEA2FLVEA2LYTKP)n (sec. con núm. de ident.: 24035) y (GKEALYLTPLESALYKP)m(TKPLEALYLKPEILSLKPESLA)n(GKPGSSSKPDTSSSGTPKTAAGS)o (sec. con núm. de ident.: 24036), en donde: A_1 y A_2 son cada uno independientemente un aminoácido L o D; m es un número entero en el rango de 1 a 4; n es un número entero en el rango de 1 a 4; y el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, el compuesto se conjuga directamente, o mediante un espaciador covalente opcional, con una molécula de fármaco, un agente de formación de imágenes, un agente de contraste, un isótopo radiactivo, un agente de radioterapia o una molécula que activa las células inmunitarias del cuerpo.

En algunas modalidades, X1 es glucagón humano o un análogo del glucagón humano, y opcionalmente conjugado covalentemente con una o más moléculas que contienen diol o azúcar, o X1 es un análogo de una hormona peptídica humana que se modifica para que se una a su receptor análogo pero tiene una capacidad disminuida o nula para activar el receptor en el cuerpo, o X1 es un análogo de una hormona peptídica humana que se modifica para que se una o active selectivamente un subconjunto de sus receptores afines o subconjuntos de receptores de hormonas polipeptídicas humanas.

En algunas modalidades, los grupos aromáticos que contienen boro se modifican para que estén protegidos con MIDA, protegidos con pinacol o en forma de éster. En algunas modalidades, el grupo aromático que contiene boro está protegido por MIDA o por pinacol.

En algunas modalidades, los grupos aromáticos modificados que contienen boro se usan como intermediarios para la síntesis de un conjugado de la Fórmula I.

En algunas modalidades, X1 comprende: (i) una hormona polipeptídica humana o un análogo de una hormona polipeptídica humana, en donde el enlace covalente a X1 es a una amina o mediante un espaciador covalente opcional con una amina en X1; (ii) una amina configurada para conjugarse covalentemente mediante un espaciador covalente opcional con una hormona polipeptídica humana o un análogo de una

hormona polipeptídica humana, o (iii) NH_2, y en donde la amina en X1 se conjuga covalentemente dos veces como se describe en la Fórmula I, en donde la primera conjugación covalente es a través de un enlace amina y la segunda conjugación covalente es a través de un enlace amida, y en donde cada conjugación covalente es igual o diferente.

En algunas modalidades, el residuo B21 de la cadena B de insulina es K, el residuo B22 de la cadena B de insulina es P, y el residuo B29 de la cadena B de insulina es R; y el terminal N de la cadena B de insulina se conjuga covalentemente como se describe por la Fórmula I al terminal C de Z1a, en donde: n'=0; Z1a tiene la secuencia GKPGHKP; y un Z1c se une a cada cadena lateral de lisina en Z1a, en donde cada Z1c se representa independientemente por la Fórmula FF12, y cada uno de B1 y B2 están representados por la Fórmula F2, en donde un R1 en la posición 5' es la amida covalente unida a la Fórmula FF12, y el grupo amino de la lisina en B21 (residuo 21 de la cadena B de insulina) está conjugado covalentemente como se describe por la Fórmula I, en donde n'=0; m'=0; y Z1c se describe por la Fórmula FF12, en donde cada uno de B1 y B2 están representados por la fórmula F2, y en donde un R1 en la posición 5' es la amida covalente unida a la Fórmula FF12.

En al menos una modalidad, la presente divulgación se dirige a un análogo de insulina. En algunas modalidades, el análogo de insulina es una insulina humana desB30; en donde el terminal N de la cadena B de insulina se conjuga covalentemente como se describe por la Fórmula I al terminal C de Z1a, en donde: n'=0; Z1a tiene la secuencia KPGSEHESA, y un Z1c se une a cada cadena lateral de lisina en Z1a, en donde cada Z1c se describe por la Fórmula FF1, y cada uno de B1 y B2 se describen

por la Fórmula F1, en donde un R1 en la posición 3’ es el enlace amida covalente a la Fórmula FF1 y en donde un R1 en la posición 5’ es F, y en donde el grupo amino de la lisina en B29 (residuo 29 de la cadena B de insulina) está conjugado covalentemente como se describe por la Fórmula I, en donde n'=0; m’=0; y Z1c se describe mediante la Fórmula FF1, y cada uno de B1 y B2 se describe mediante la Fórmula F1, en donde un R1 en la posición 3' es la amida covalente unida a la Fórmula FF1 y un R1 en la posición 5' es F.

En algunas modalidades, la secuencia de la cadena A y/o B de la insulina se adjunta al terminal N o al terminal C mediante KX’K, KX’, o X’K en donde X' representa una secuencia continua de 2, 3, 4 o 5 residuos seleccionados a partir de la cadena A de tipo silvestre (sec. con núm. de ident.: 1) y la cadena B de tipo silvestre (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas modalidades, cada residuo K está opcional e independientemente conjugado de manera covalente como se describe en la Fórmula I. En algunas modalidades, X’ es un polipéptido de hasta 30 residuos con aminoácidos seleccionados independientemente de: K, G, S, E, H, E, N, Q, D, A, P, R y C y cada residuo K está opcional e independientemente conjugado de manera covalente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, el terminal N de la cadena A y/o la cadena B se conjuga covalentemente de manera opcional e independiente como se describe en la Fórmula I.

En algunas modalidades, cada residuo K cuando está presente en la insulina (análogo de insulina) se conjuga covalentemente de manera opcional e independiente

como se describe en la Fórmula I, en donde Z1c es cualquiera de las Fórmulas FF1-FF231 y B1 y B2 se seleccionan cada uno independientemente de F1 y F2.

En algunas modalidades, cada residuo K cuando está presente en la insulina se conjuga covalentemente de manera opcional e independiente como se describe en la Fórmula I, en donde Z1c es cualquiera de las fórmulas:

Las Fórmulas FF1-F22 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F1 y F2;

Las Fórmulas FF23-FF48 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F1 y F2;

Las Fórmulas FF49-FF88 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F1 y F2;

Las Fórmulas FF89-FF112 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F1 y F2;

Las Fórmulas FF113-FF136 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F1 y F2;

Las Fórmulas FF137-FF160 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F1 y F2;

Las Fórmulas FF160-FF166 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F1 y F2;

Las Fórmulas FF167-FF224 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F1 y F2; o

Las Fórmulas FF225-FF231 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de las Fórmulas F3-F11.

En algunas modalidades, Z1b se selecciona opcionalmente de la Fórmula IIa-Fórmula IIi; y/u opcionalmente seleccionado de la Fórmula IIIa-Fórmula IIIi.

En al menos algunas modalidades, la insulina no comprende Z1a y/o Z1b. En algunas modalidades, Z1a no está presente. En algunas modalidades, Z1b no está presente. En al menos algunas modalidades, Z1a y/o Z1b no están presentes.

En algunas modalidades, cada residuo K, cuando está presente en la insulina, se conjuga covalentemente de manera opcional e independiente como se describe en la Fórmula I, y en donde Z1c es cualquiera de las Fórmulas FF1-FF231 y B1 y B2 se seleccionan cada uno independientemente de F3 y F4.

En algunas modalidades, cada residuo K cuando está presente en la insulina se conjuga covalentemente de manera opcional e independiente como se describe en la Fórmula I, en donde Z1c es cualquiera de las fórmulas:

Las Fórmulas FF1-F22 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F3 y F4;

Las Fórmulas FF23-FF48 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F3 y F4;

Las Fórmulas FF49-FF88 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F3 y F4;

Las Fórmulas FF89-FF112 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F3 y F4;

Las Fórmulas FF113-FF136 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F3 y F4;

Las Fórmulas FF137-FF160 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F3 y F4;

Las Fórmulas FF160-FF166 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F3 y F4;

Las Fórmulas FF167-FF224 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F3 y F4; o

Las Fórmulas FF225-FF231 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de las Fórmulas F3-F11.

En algunas modalidades, Z1b se selecciona opcionalmente de la Fórmula IIa-Fórmula IIi y la Fórmula IIIa-Fórmula IIIi.

En algunas modalidades, Z1a y/o Z1b no están presentes.

En algunas modalidades, cada residuo K está conjugado covalentemente de manera opcional e independiente como se describe en la Fórmula I, en donde Z1c es cualquiera de las Fórmulas FF1-F224 y B1 y B2 se seleccionan cada uno independientemente de F5, F6, F7 y F8.

En algunas modalidades, cada residuo K cuando está presente en la insulina se conjuga covalentemente de manera opcional e independiente como se describe en la Fórmula I, en donde Z1c es cualquiera de las fórmulas:

Las Fórmulas FF1-F22 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F5, F6, F7 y F8;

Las Fórmulas FF23-FF48 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F5, F6, F7 y F8;

Las Fórmulas FF49-FF88 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F5, F6, F7 y F8;

Las Fórmulas FF89-FF112 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F5, F6, F7 y F8;

Las Fórmulas FF113-FF136 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F5, F6, F7 y F8;

Las Fórmulas FF137-FF160 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F5, F6, F7 y F8;

Las Fórmulas FF160-FF166 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F5, F6, F7 y F8;

Las Fórmulas FF167-FF224 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F5, F6, F7 y F8; o

Las Fórmulas FF225-FF231 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de las Fórmulas F3-F11.

En algunas modalidades, Z1b se selecciona opcionalmente de la Fórmula IIa-Fórmula IIi y la Fórmula IIIa-Fórmula IIIi.

En algunas modalidades, Z1a y/o Z1b no están presentes.

En algunas modalidades, cada residuo K, cuando está presente en la insulina, se conjuga covalentemente de manera opcional e independiente como se describe en la Fórmula I, en donde Z1c es cualquiera de las Fórmulas FF1-FF224 y B1 y B2 se seleccionan cada uno independientemente de F9 y F10.

En algunas modalidades, cada residuo K cuando está presente en la insulina se conjuga covalentemente de manera opcional e independiente como se describe en la Fórmula I, en donde Z1c es cualquiera de las fórmulas:

Las Fórmulas FF1-F22 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F9 y F10;

Las Fórmulas FF23-FF48 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F9 y F10;

Las Fórmulas FF49-FF88 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F9 y F10;

Las Fórmulas FF89-FF112 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F9 y F10;

Las Fórmulas FF113-FF136 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F9 y F10;

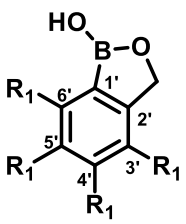
Las Fórmulas FF137-FF166 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F9 y F10;

Las Fórmulas FF167-FF224 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de F9 y F10; o

Las Fórmulas FF225-FF231 y B1 y B2 se seleccionan cada una independientemente de las Fórmulas F3-F11.

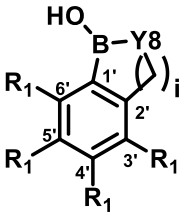
En algunas modalidades, B_1 y B_2 en las Fórmulas FF225-FF231 no son un ácido borónico, o un grupo que contiene boro aromático F2 o F6,

en donde las Fórmulas F2 y F6 son:



(F2)

y



(F6)

;

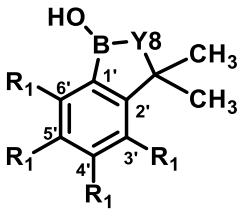
R_1 en la posición 4’ o la posición 5’ representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

cero, uno, o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3, y/o SO_2CF_3, y cada R_1 restante representa H;

Y8 es O; y

i es 1.

En algunas modalidades, B_1, B_2, B_3 son cada uno independientemente de la Fórmula F7A,



(F7A)

,

en donde:

R_1 en la posición 5’ representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c o un compuesto; y

cada R_1 restante se selecciona de H, F y CF_3. En algunas modalidades, cada R_1 restante es H.

En algunas modalidades, Z1b no está presente en la insulina (es decir, análogo de insulina) y en donde Z1a es un polipéptido que está unido covalentemente por un enlace peptídico al extremo terminal N de la cadena B de la insulina y/o Z1a es un polipéptido que está unido covalentemente por un enlace peptídico al extremo terminal N de la cadena B de la insulina terminal C de la cadena A de la insulina.

En algunas modalidades, Z1b puede estar presente en la insulina. Si está presente en la insulina, Z1b se selecciona opcionalmente de la Fórmula IIa-Fórmula IIi y la Fórmula IIIa-Fórmula IIIi.

En algunas modalidades, Z1b no está presente en la insulina. En algunas modalidades, Z1a no está presente. En al menos algunas modalidades, Z1b y/o Z1a no están presentes.

En algunas modalidades, puede administrarse una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente descripción a un sujeto. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos un compuesto descrito en la presente (p. ej., Fórmula I, Fórmula IB, Fórmula IF) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se usa como medicamento.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método de tratamiento o prevención de diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o síndrome

metabólico, comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente a un sujeto necesite de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende uno o más polialcoholes. En algunas modalidades, los polialcoholes se seleccionan de manitol, sorbitol, eritritol, isomalt, lactitol, glucosa, y maltitol.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos un compuesto descrito en la presente para usar como medicamento para el tratamiento de la diabetes o la obesidad, para el control de los niveles de azúcar en la sangre o para el control de la liberación de un fármaco.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para administrar los compuestos descritos en la presente o una composición farmacéutica descrita en la presente a un sujeto como agente terapéutico o profiláctico.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para producir un compuesto como se describe en la presente que comprende al menos una etapa de alquilación y/o amidación.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto mediante la administración de un dispositivo o formulación que comprende un compuesto como se describe en la presente, tal como los Ejemplos 1A-82A. Por ejemplo, el dispositivo puede ser un inyector de dosis fija, un inyector de microdosis, un parche interno o externo.

En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción puede usarse como intermediario en la elaboración/síntesis de una sustancia farmacológica o terapéutica de un compuesto profiláctico.

En otro aspecto, la descripción proporciona un polipéptido que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1, 24051, y 24052; y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de 25000 – 25397. En algunas modalidades, la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1, 24051, y 24052, y la cadena B comprende una secuencia seleccionada de 24063, 25228, 25229, 25000, 25001, 25006-25009, 25076, 25077, 25082-25085, 25228, 25229, 25232, 25234-25237, 25304, 25305, 25308, y 25310-25313. En algunas modalidades, la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1 y 24051, y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de 24063, 25228, 25229, 25011, 25012, 25017-25020, 25087, 25088, 25093-25096, 25229, 25239, 25232, 25240, 25245-25248, 25305, 25308, 25315, 25316, y 25321-25324.

En algunas modalidades, la cadena A comprende la secuencia seleccionada de 1 y 24051, y la cadena B comprende una secuencia seleccionada de 24063, 25228, 25229, 25232, 25234-25237, 25304, 25305, 25308, y 25310-25313.

En algunas modalidades, la potencia agonista de un compuesto descrito en la presente se determina midiendo la potencia del compuesto para la activación de un receptor (*p. ej.,* receptor de insulina). En modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene una potencia agonista para un receptor de insulina que comprende al menos un grupo que contiene boro aromático, el compuesto que tiene una primera potencia de EC50 para activar el receptor de insulina a una primera concentración de glucosa y una segunda potencia de EC50 para activar el receptor de insulina a una segunda concentración de glucosa, en donde cuando la primera

concentración de glucosa es 5,6 mM y la segunda concentración de glucosa es 16,7 mM, el compuesto tiene una relación de potencia agonista del receptor de insulina de la primera EC50 a la segunda EC50 de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 20, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 15, aproximadamente 2 a aproximadamente 14, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 13, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 12, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 11, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 9, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 8, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 6, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5, o aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que tiene potencia agonista para un receptor de insulina, el compuesto que tiene una primera potencia EC50 para activar el receptor de insulina a una primera concentración de glucosa y una segunda potencia EC50 para activar el receptor de insulina a una segunda concentración de glucosa, en donde cuando la primera concentración de glucosa es 5,6 mm y la segunda concentración de glucosa es 16,7 mm, el compuesto tiene una relación de potencia agonista del receptor de insulina de la primera EC50 a la segunda EC50 de aproximadamente 1 a aproximadamente 15, aproximadamente 1 a aproximadamente 10, aproximadamente 2 a aproximadamente 9, aproximadamente 2 a aproximadamente 8, aproximadamente 3 a aproximadamente 7, o aproximadamente 3 a aproximadamente 6. En algunas modalidades, cuando la primera concentración de

glucosa es 5,6 mM y la segunda concentración de glucosa es 16,7 mM, el compuesto tiene una relación de potencia agonista del receptor de insulina de la primera EC50 a la segunda EC50 de al menos o hasta aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15. En algunas modalidades, el compuesto tiene una relación de potencia agonista del receptor de insulina de la primera EC50 a la segunda EC50 de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que tiene potencia agonista para un receptor de insulina, el compuesto que tiene una primera potencia de EC50 para activar el receptor de insulina a una primera concentración de glucosa y una segunda potencia de EC50 para activar el receptor de insulina a una segunda concentración de glucosa, en donde cuando la primera concentración de glucosa es 5,6 mM y la segunda concentración de glucosa es 16,7 mM, el compuesto tiene una relación de potencia agonista del receptor de insulina de la primera EC50 a la segunda EC50 de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 14, aproximadamente 1,3 a aproximadamente 13, aproximadamente 1,4 a aproximadamente 12, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 11, aproximadamente 2 a aproximadamente 10, aproximadamente 3 a aproximadamente 9, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5. En algunas modalidades, cuando la primera concentración de glucosa es 5,6 mm y la segunda concentración de glucosa es 16,7 mm, el compuesto tiene una relación de potencia agonista del receptor de insulina de la primera EC50 a la segunda EC50 de al menos o hasta aproximadamente 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 2, 3, 4, o 5.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende al menos un sensor de diboronato que tiene afinidad de unión a glucosa.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende al menos un grupo que contiene boro aromático que tiene afinidad de unión por la glucosa, en donde cuando se administra a una dosis de 30 nmol/kg a un primer grupo de ratas con una primera velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 100 mg/dl y a un segundo grupo de ratas con una segunda velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 200 mg/dl el compuesto proporciona una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2500, aproximadamente 1 a aproximadamente 2000, aproximadamente 1 a aproximadamente 1500, aproximadamente 100 a aproximadamente 1500, y aproximadamente 1000 a aproximadamente 1500, y una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5, o aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

En algunas modalidades, el compuesto proporciona una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de al menos aproximadamente 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 1500, o 2000 y/o una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de al menos aproximadamente 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, o 4,5.

En algunas modalidades, la presente descripción está dirigida a un compuesto que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que comprende un grupo metilo, en donde se administra a una dosis de 30 nmol/kg para un primer grupo de ratas con una primera velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 100 mg/dl y a un segundo grupo de ratas con una segunda velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 200 mg/dl, el compuesto tiene una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de aproximadamente 700 a aproximadamente 2500, aproximadamente 750 a aproximadamente 2500, aproximadamente 800 a aproximadamente 2500, aproximadamente 850 a aproximadamente 2500, aproximadamente 900 aproximadamente 2500, y una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de aproximadamente 2 a glucosa relativa relación de velocidad de infusión 4, aproximadamente 2 a aproximadamente 3, aproximadamente 3 a aproximadamente 4.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene potencia agonista para la glucosa que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que tiene afinidad de unión por la glucosa, en donde cuando se administra a una dosis de 30 nmol/kg a un primer grupo de ratas con una primera velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 100 mg/dl y a un segundo grupo de ratas con una segunda velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 200 mg/dl, el compuesto proporciona una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000,

aproximadamente 1 a aproximadamente 1500, aproximadamente 100 a aproximadamente 1500, y aproximadamente 1000 a aproximadamente 1500, y una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5, o aproximadamente 1 a aproximadamente 3. En algunas modalidades, el compuesto proporciona una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de al menos aproximadamente 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, o 2000, y/o una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de al menos o hasta aproximadamente 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4 o 4,5.

En algunas modalidades, al menos un grupo que contiene boro aromático se une a un supercóntigo FF, en donde el supercóntigo FF se selecciona de las Fórmulas FF1-FF231 (p. ej., FF1-FF12, FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF13-FF116, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, y FF117-FF231).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que tiene afinidad de unión por la glucosa, en donde cuando se administra a una dosis de 10 nmol/kg a un primer grupo de ratas con una primera velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en la sangre de 100 mg/dl y a un segundo grupo de ratas con una segunda velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en la sangre de 200 mg/dl, el compuesto proporciona una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de 150 a 1500 y una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de aproximadamente 1 a aproximadamente

3. En algunas modalidades, el compuesto proporciona una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de al menos aproximadamente 150, 200, 250, 300, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, o 1500, y/o una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de al menos o hasta aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, o 4.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene potencia agonista para la glucosa que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro, en donde cuando se administra a una dosis de 60 nmol/kg a un primer grupo de ratas con una primera velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en la sangre de 100 mg/dl y a un segundo grupo de ratas con una segunda velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en la sangre de 200 mg/dl, el compuesto proporciona una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de aproximadamente 100 a aproximadamente 2500, aproximadamente 100 a aproximadamente 2000, aproximadamente 100 a aproximadamente 1700, aproximadamente 200 a aproximadamente 1500, aproximadamente 300 a aproximadamente 1000, aproximadamente 400 a aproximadamente 800, y aproximadamente 400 a aproximadamente 700, y una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 1 a aproximadamente 3, aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, o aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5.

En algunas modalidades, el menos un grupo que contiene boro aromático se une a un supercóntigo FF, en donde el supercóntigo FF se selecciona de las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227.

En algunas modalidades, al menos un grupo que contiene boro aromático comprende al menos un B_1 y B_2, que puede ser idéntico o diferente. En algunas modalidades, el al menos uno del B_1 y el B_2 es la Fórmula F2 o Fórmula F7.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto (*p. ej.*, Fórmula I o Fórmula IB) que comprenden un diboronato conjugado covalentemente a una amina en X1, y una porción que contiene poliol o poliol conjugado con una amina en X1. En algunas modalidades, X1 es una insulina o análoga de este que comprende una cadena A y una cadena B. En algunas modalidades, la amina a la que el diboronato se conjuga covalentemente está en o cerca del terminal C de la cadena B, preferentemente a una amina de una lisina B29 o una lisina B21, y la amina a la que se conjuga el poliol está en o cerca del terminal N de la cadena A o cadena B. En algunas modalidades, la amina a la que el poliol se conjuga covalentemente está en o cerca del terminal C de la cadena B, preferentemente a una amina de una lisina B29 o una lisina B21, y la amina a la que se conjuga el poliol está en o cerca del terminal N de la cadena A o cadena B.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene afinidad de unión por la glucosa que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que comprende al menos un sensor de diboronato que tiene afinidad por la glucosa.

En algunas modalidades, la presente descripción está dirigida a un compuesto que tiene una potencia agonista para un receptor de insulina que comprende al menos un grupo que contiene boro aromático que comprende al menos un sensor de diboronato que tiene afinidad por la glucosa (*p*. *ej*., sensor de diboronato, tal como DSL-1 a DSL-172). En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los Ejemplos 1A-82A. En algunas modalidades, al menos un grupo aromático que contiene boro que comprende al menos un sensor de diboronato tiene afinidad de unión a la glucosa. En algunas modalidades, un compuesto que comprende dos o más sensores de diboronato tiene mayor afinidad por la glucosa. En algunas modalidades, un compuesto que comprende tres o más sensores de diboronato tiene mayor afinidad por la glucosa.

En algunas modalidades, las constantes de unión de los compuestos de DSL, como DSL-1A a DSL-172A, a glucosa, fructosa y/o lactato pueden evaluarse y calcularse.

Métodos de preparación

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para preparar un compuesto que comprende un compuesto aromático que contiene boro y/o un grupo aromático que contiene boro (*p. ej.,* Z1c, Z1c-enlazador) o una preparación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para preparar conjugados de boro unidos con restricción de rotación que contienen supercóntigos (Z1c, Z1c-enlazador) que están impedidos de manera rotacional por interacciones

estéricas desfavorecidas (*p. ej.,* interacciones de sustituyentes gauche vs. anti), rotación impedida debido a hibridación de enlaces (*p. ej.,* rotaciones de cis- vs transamida), o a través de enlaces covalentes rígidos (*p. ej.,* configuraciones *(E*) vs. (*Z*) para porciones de alqueno). Por ejemplo, las Fórmulas FF50 – FF62, FF116, FF116, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, y FF121-FF134 contienen funcionalidades alquilo geminales (*p. ej.,* unidas al mismo átomo) con los grupos amina que se conjugan covalentemente a las porciones funcionalizadas con ácido borónico. Como otro ejemplo, una o más de las Fórmulas FF50 – FF62, FF116, FF116, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, y FF121-FF134 contienen sustituyentes de alquilo geminal que pueden limitar los ángulos diedros accesibles que adoptan las aminas conjugadas con boro, lo que influye en los ángulos diedros adoptados y coloca los grupos funcionalizados borónicos más juntos y permite una mayor unión de los conjugados a moléculas diana tales como proteínas o azúcares.

En algunas modalidades, un compuesto como se describe en la presente se modifica además a través de la conexión (*p. ej.,* conjugación, fusión, etc.) a un segundo agente o terapia para formar una proteína de fusión. En algunas modalidades, el segundo agente o terapia es una proteína o un péptido como se describe en la presente. En algunas modalidades, el segundo agente es un fármaco, en donde el fármaco es una hormona humana polipeptídica, una hormona endocrina, insulina, insulina humana, glucagón o un análogo de glucagón, amilina, relaxina, GLP-1, oxintomodulina, somatostatina, polipéptido inhibidor, polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, un péptido híbrido que comprende secuencias de dos o más hormonas polipeptídicas humanas, o un análogo de las mismas. En algunas

modalidades, la proteína de fusión comprende uno o más sensores de diboronato como se describe en la presente. En algunas modalidades, se conectan dos o más agentes (*p. ej.,* conjugación, fusión, etc.) para producir una proteína de fusión que comprende uno o más sensor(es). En algunas modalidades, los dos o más agentes son proteínas o péptidos como se describe en la presente. La actividad biológica (*p. ej.*, potencia agonista, biodisponibilidad, etc.) de los compuestos y composiciones o métodos de tratamiento descritos en la presente pueden evaluarse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. En algunas modalidades, la actividad biológica de un compuesto se determina evaluando la EC50 de un compuesto. En algunas modalidades, la actividad biológica de un compuesto se determina usando un ensayo de fosforilación del receptor de insulina (fosforilación IR) descrito en la presente. En algunas modalidades, la actividad biológica de un compuesto se determina evaluando la afinidad de unión (Kd) de un compuesto por su objetivo. En algunas modalidades, la actividad biológica de un compuesto se determina evaluando la diferencia relativa de índices de glucosa. En algunas modalidades, la actividad biológica de un compuesto se determina evaluando la proporción relativa de la relación de glucosa.

Métodos de tratamiento

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que padece, o es susceptible a, una enfermedad que se trata de manera beneficiosa por un compuesto descrito en la presente o una preparación farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos descritos en la presente. En algunas

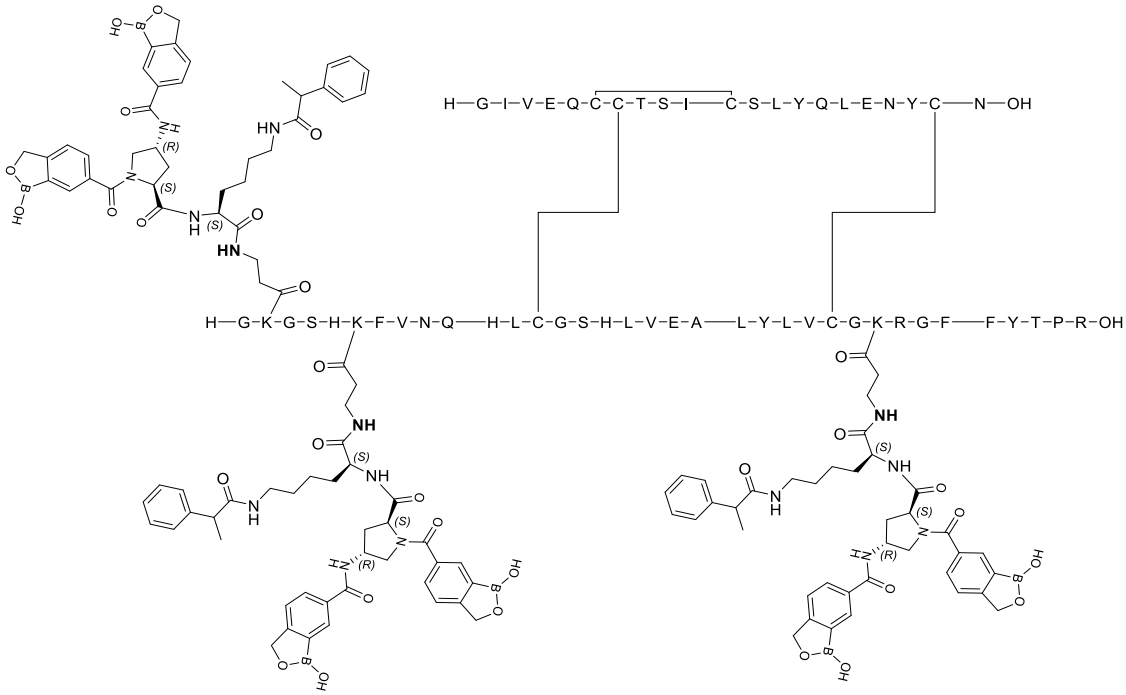
modalidades, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una composición/composición farmacéutica de la presente descripción. En al menos una modalidad, el(los) compuesto(s) y/o las preparaciones farmacéuticas de la presente descripción pueden usarse en (o en la elaboración de medicamentos para) el tratamiento o la prevención de trastornos, que incluyen hiperglucemia, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 1, obesidad, síndrome metabólico X o dislipidemia, diabetes durante el embarazo, prediabetes, enfermedad de Alzheimer, diabetes MODY 1, MODY 2 o MODY 3, trastornos del estado de ánimo, y trastornos psiquiátricos. En al menos una modalidad, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto y/o preparación farmacéutica de la presente descripción a un sujeto que padece diabetes. En algunas modalidades, la diabetes es diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2. En algunas modalidades, la diabetes es diabetes tipo 1. En algunas modalidades, la diabetes es diabetes tipo 2.

En algunas modalidades, cuando se administra un primer agente activo con un segundo (otro) agente activo, la dosis se puede ajustar para que la actividad de los dos tratamientos combinados sea suficiente para regular los niveles de glucosa en la sangre en un paciente. Por lo tanto, la cantidad de un primer agente activo o un segundo agente activo que se puede administrar para regular los niveles de glucosa en la sangre en tales combinaciones puede ser menor que la que se requeriría si el primer agente activo o el segundo agente activo se administraran como monoterapia.

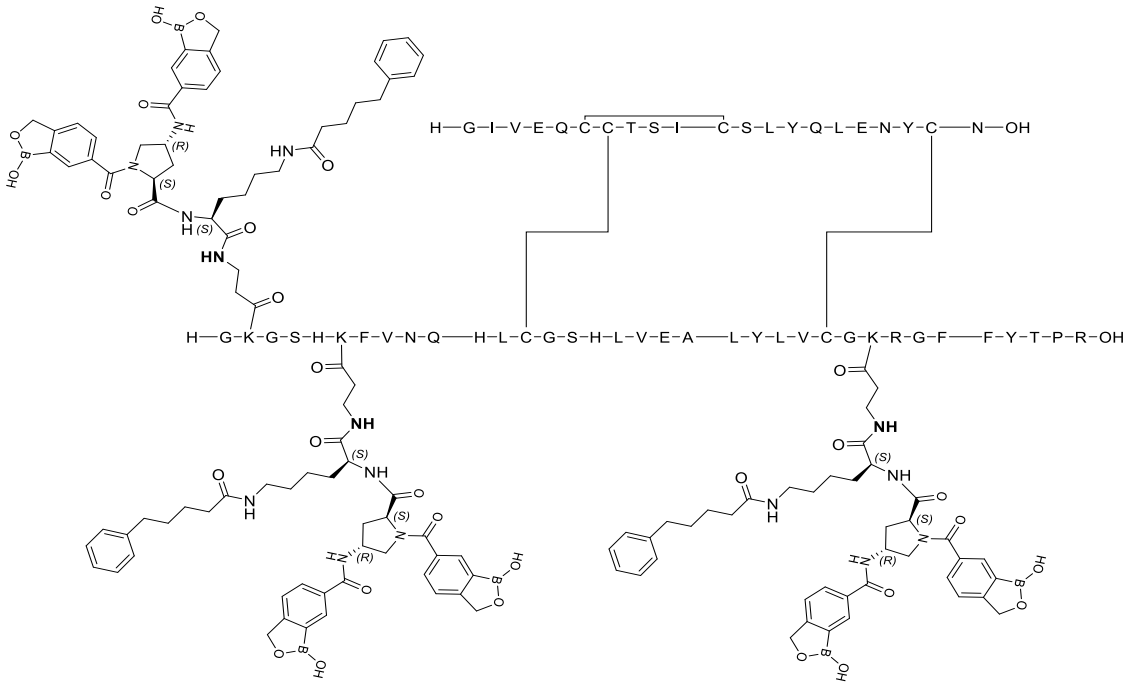
Compuestos ilustrativos

Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos que se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción se selecciona de:

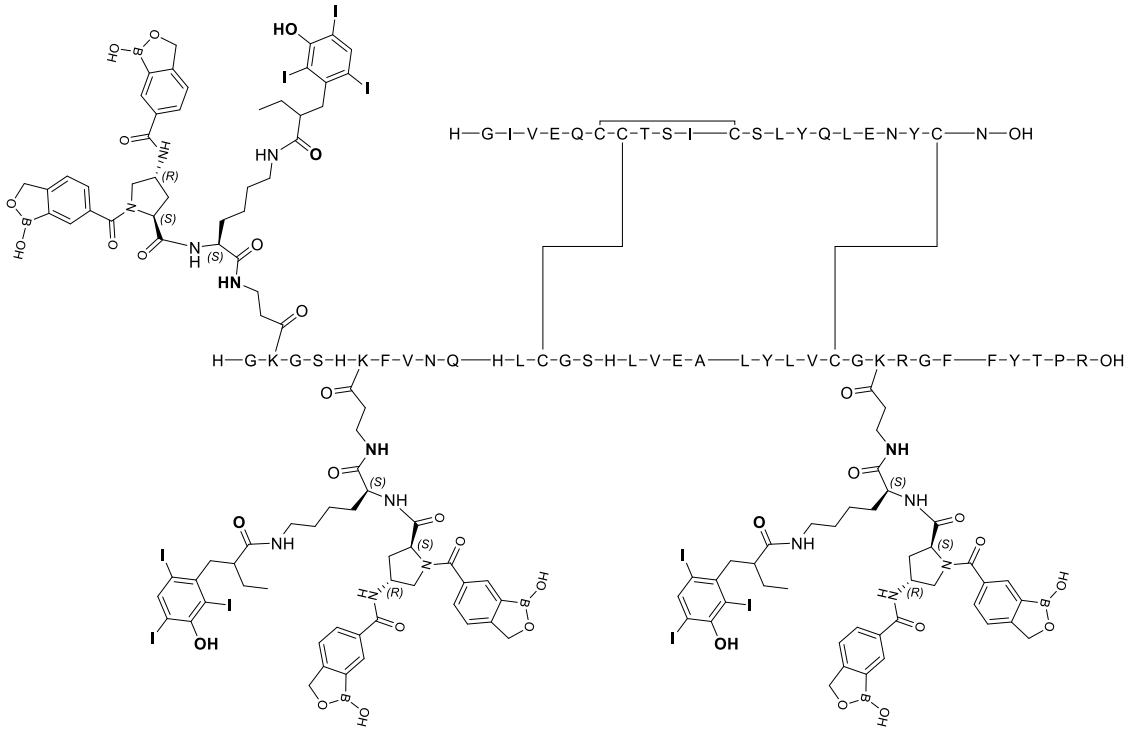
Ejemplo 1A:



Ejemplo 2A:

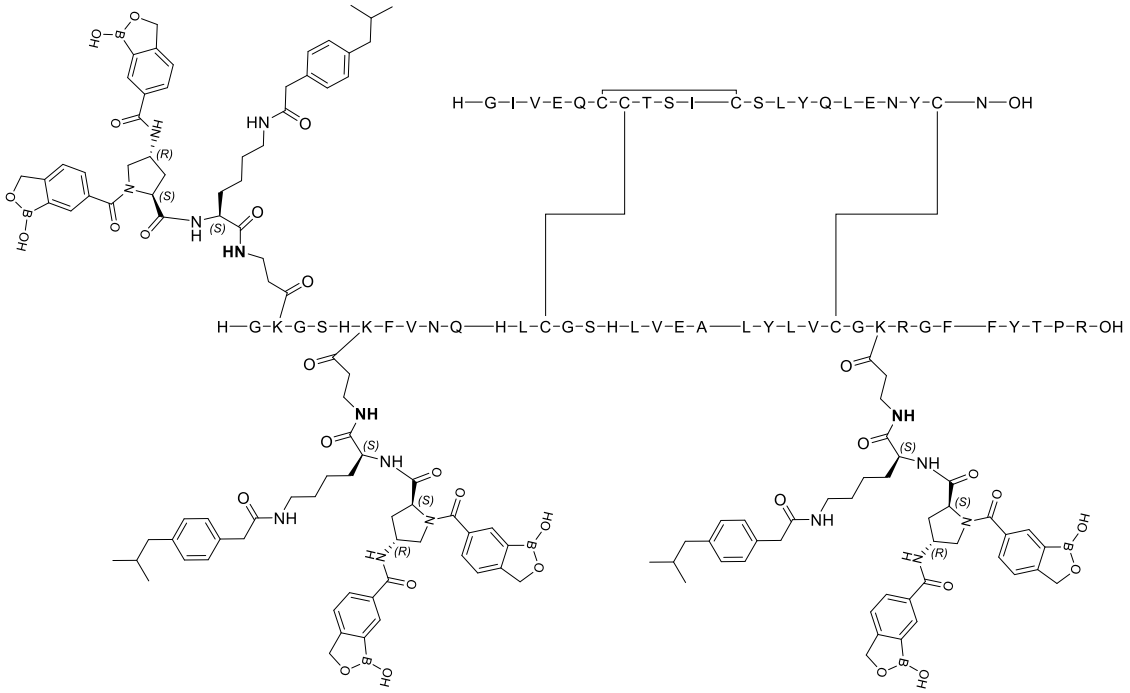

H—G—I—V—E—Q—C—C—T—S—I—C—S—L—Y—Q—L—E—N—Y—C—N—OH
H—G—K—G—S—H—K—F—V—N—Q—H—L—C—G—S—H—L—V—E—A—L—Y—L—V—C—G—K—R—G—F—F—Y—T—P—R—OH

Ejemplo 3A:

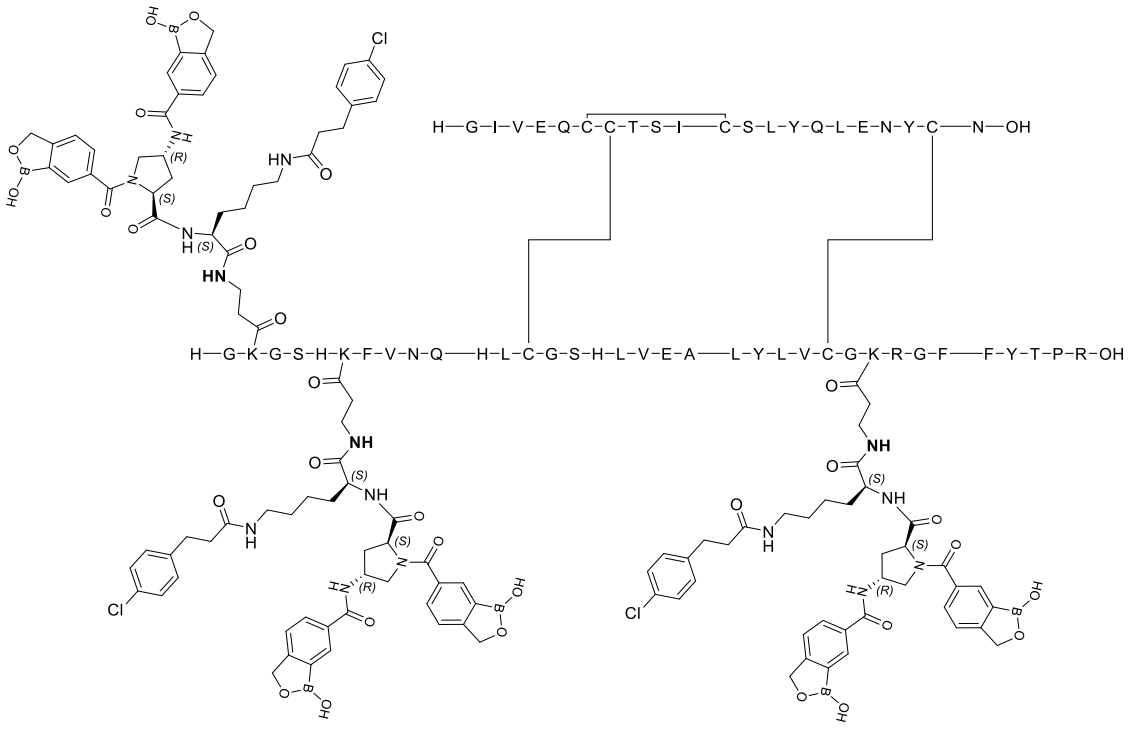

H—G—I—V—E—Q—C—C—T—S—I—C—S—L—Y—Q—L—E—N—Y—C—N—OH
H—G—K—G—S—H—K—F—V—N—Q—H—L—C—G—S—H—L—V—E—A—L—Y—L—V—C—G—K—R—G—F—F—Y—T—P—R—OH

5

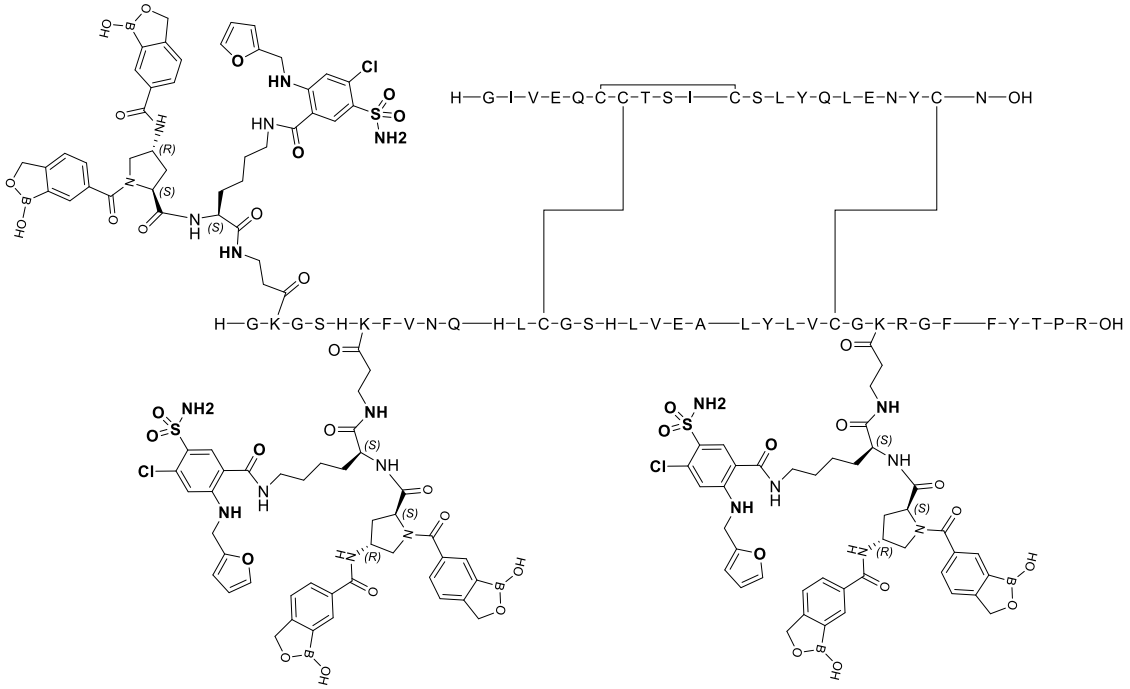
Ejemplo 4A:



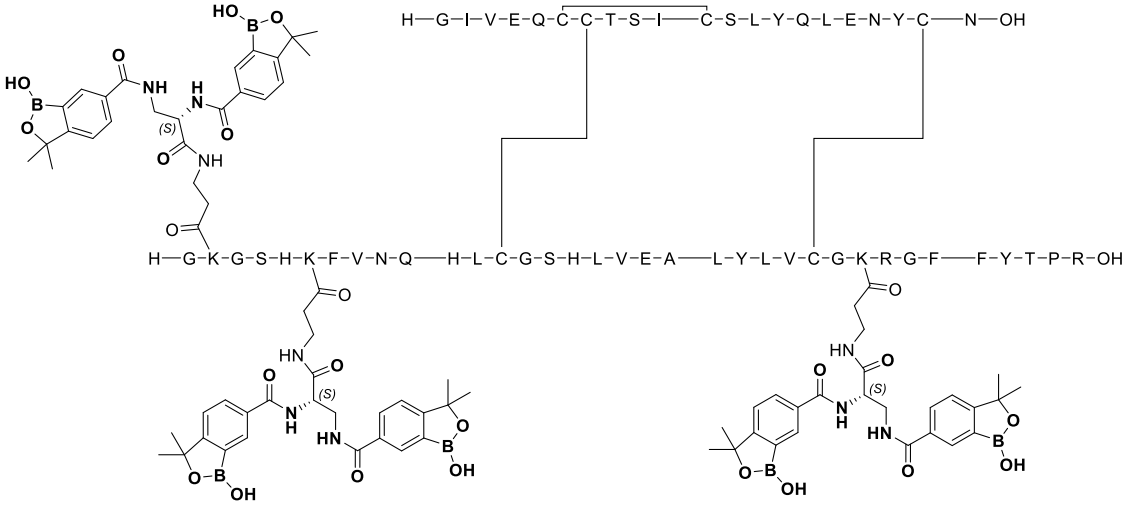
Ejemplo 5A:



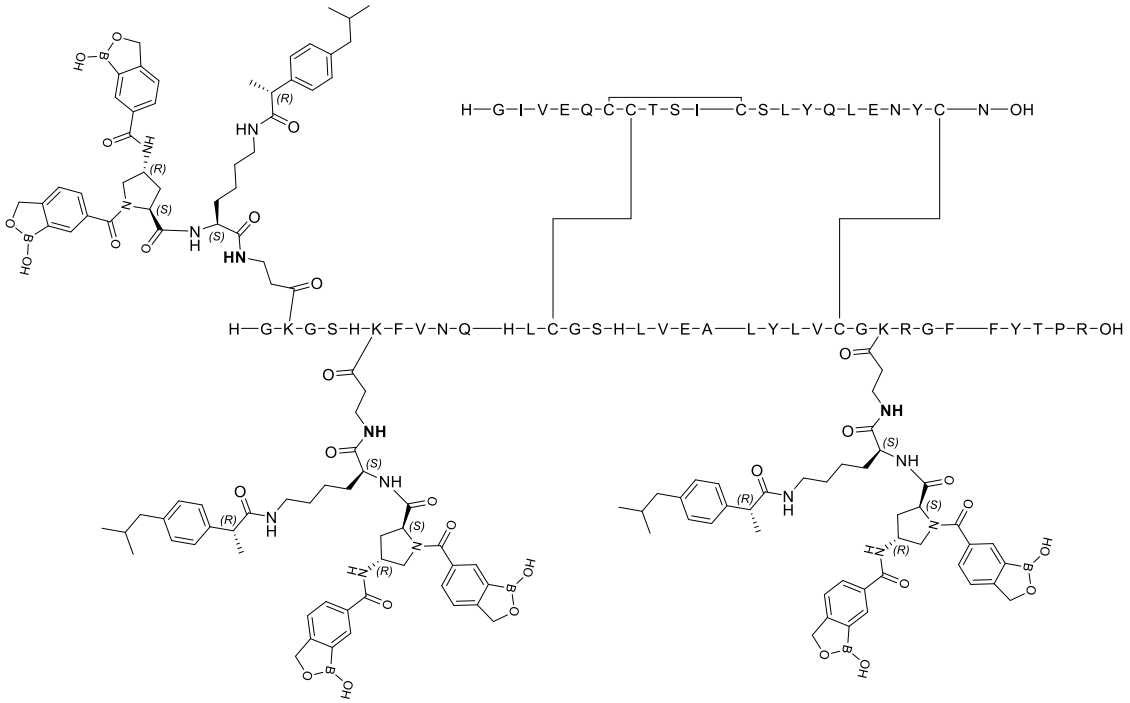
Ejemplo 6A:



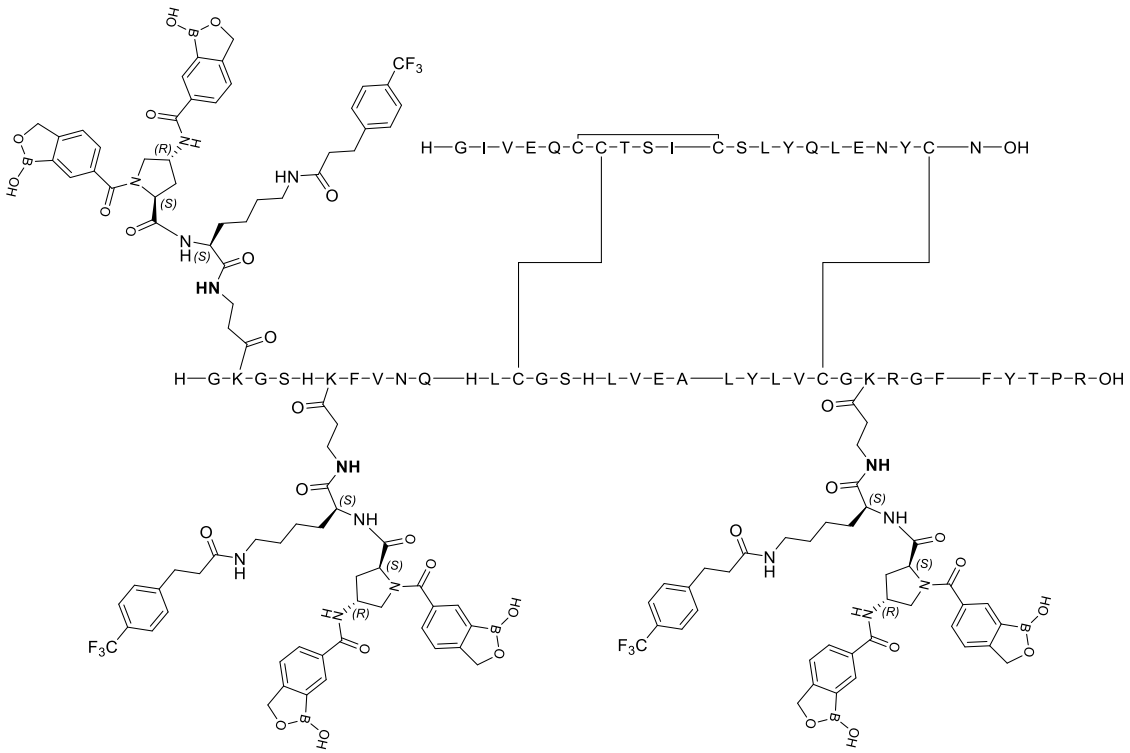
Ejemplo 7A:



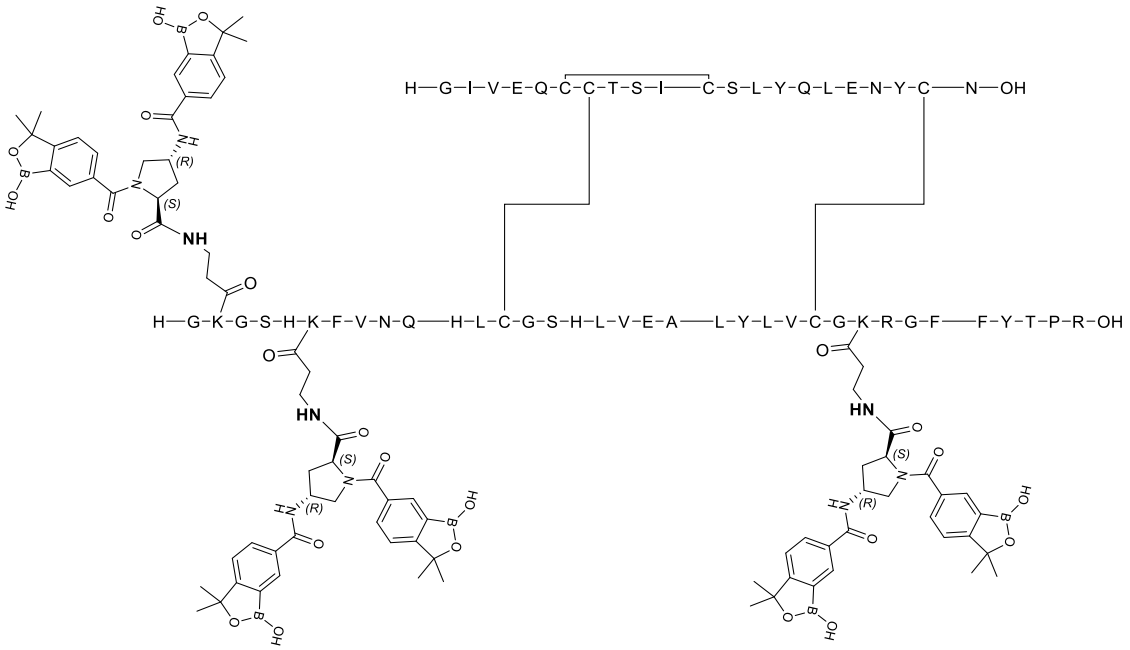
Ejemplo 8A:



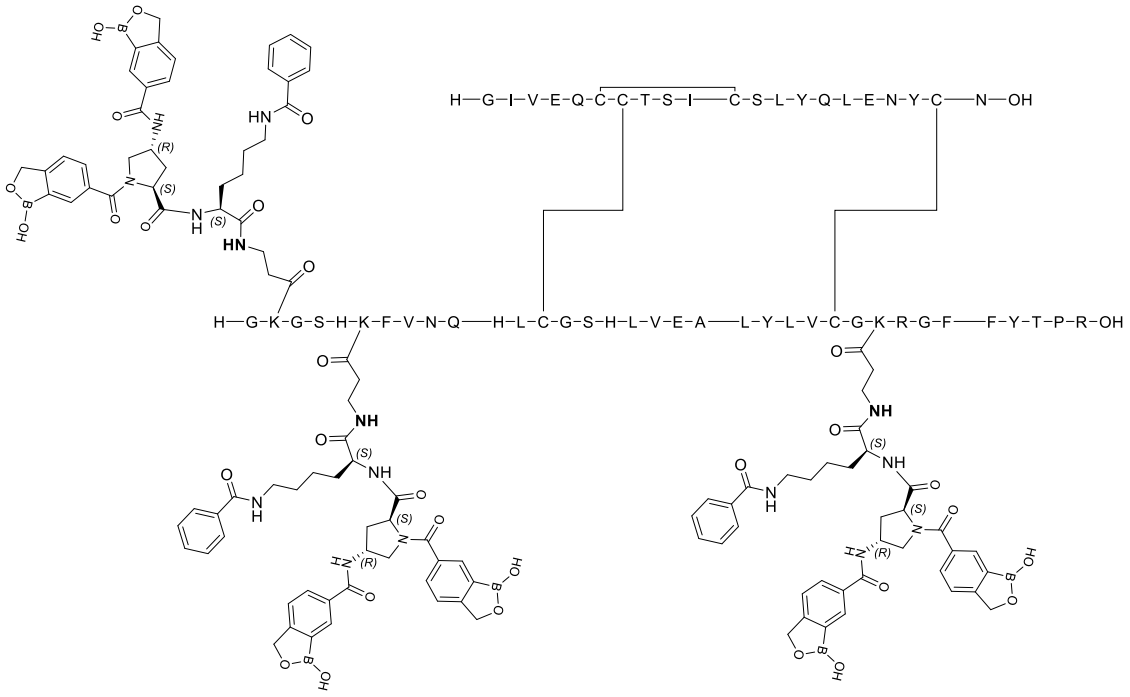
Ejemplo 9A:



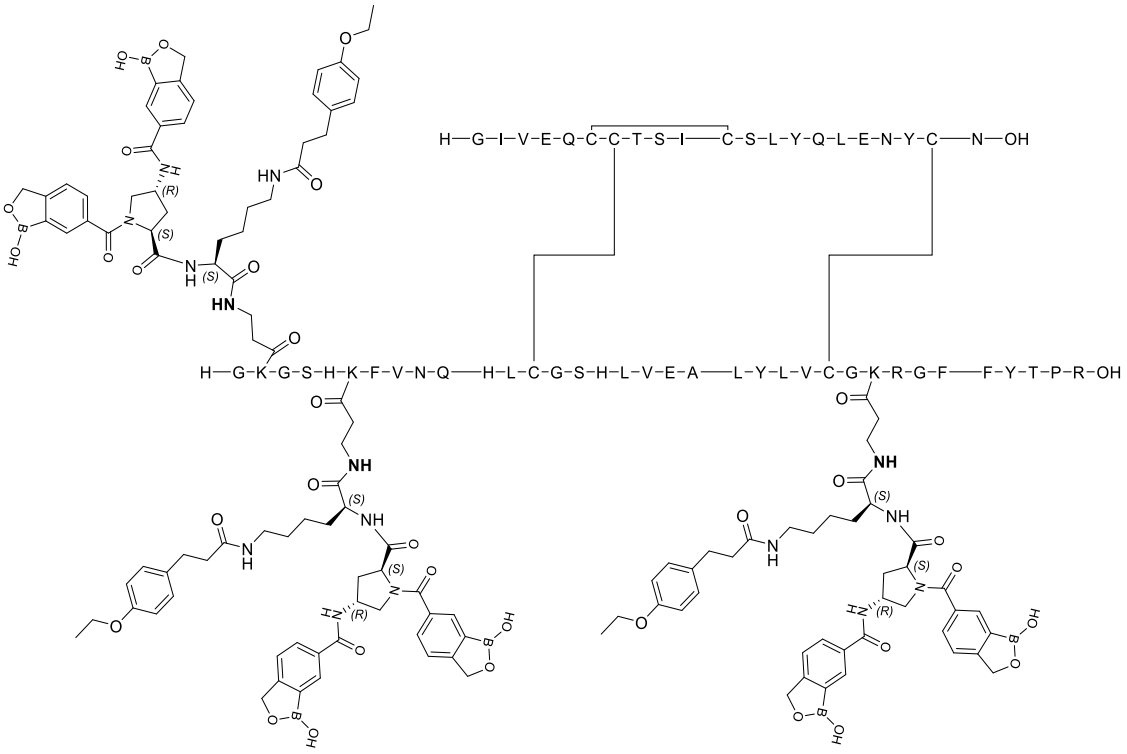
Ejemplo 10A:



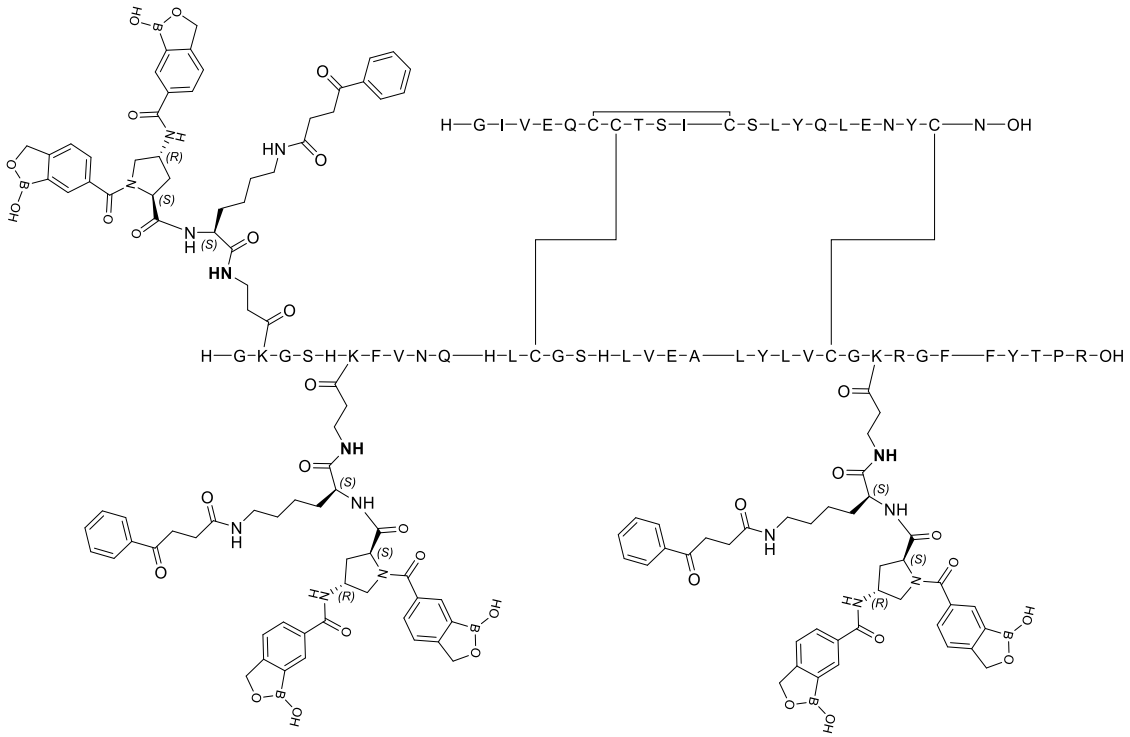
Ejemplo 11A:



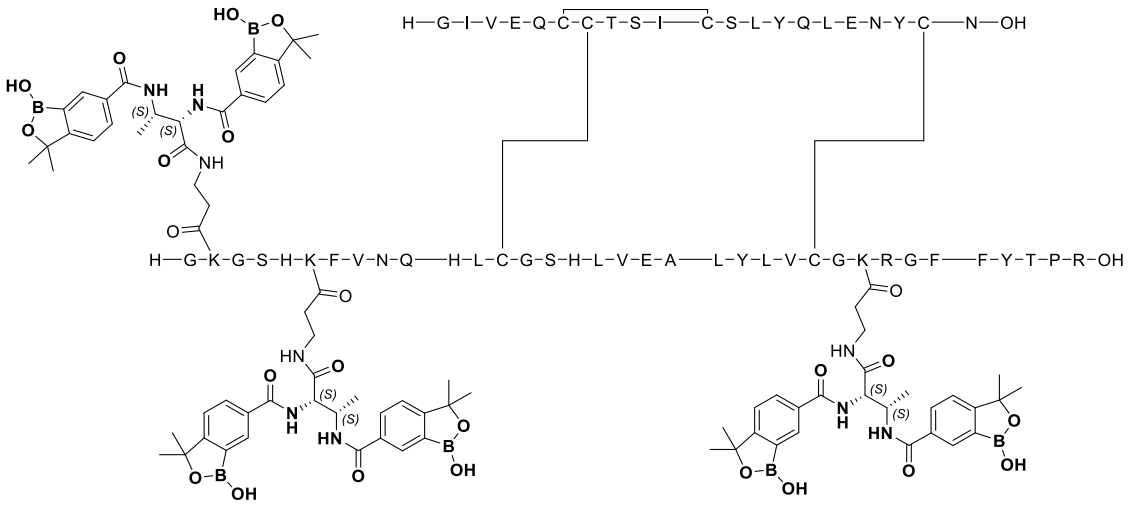
Ejemplo 12A:



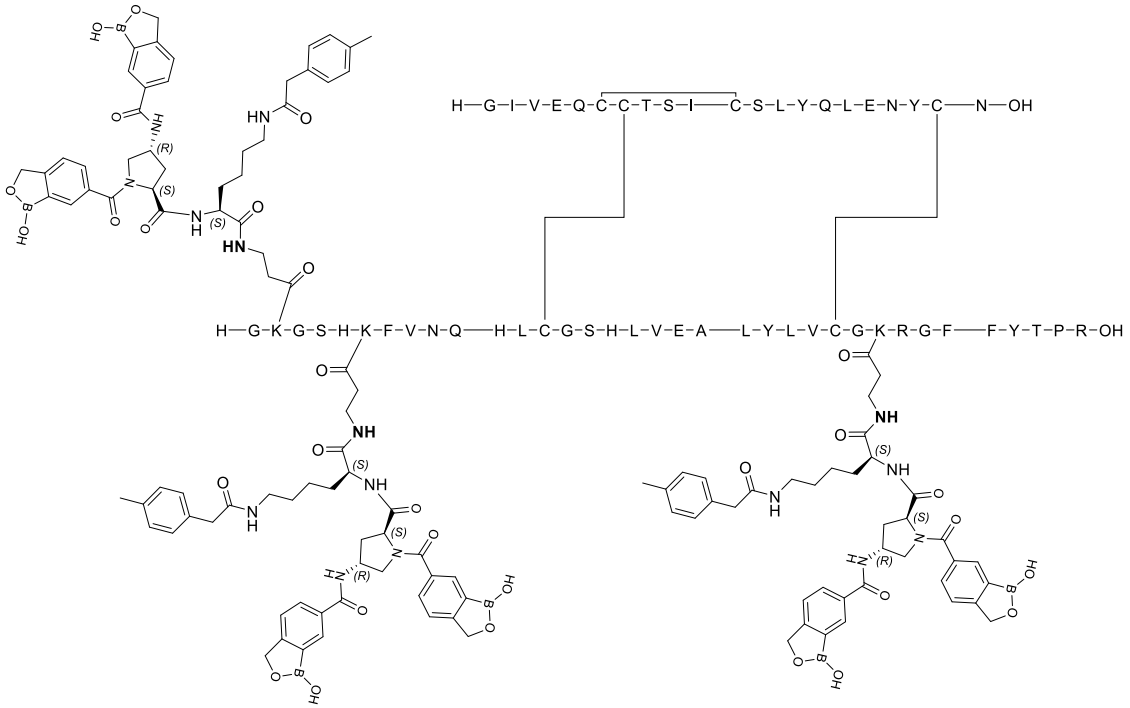
Ejemplo 13A:



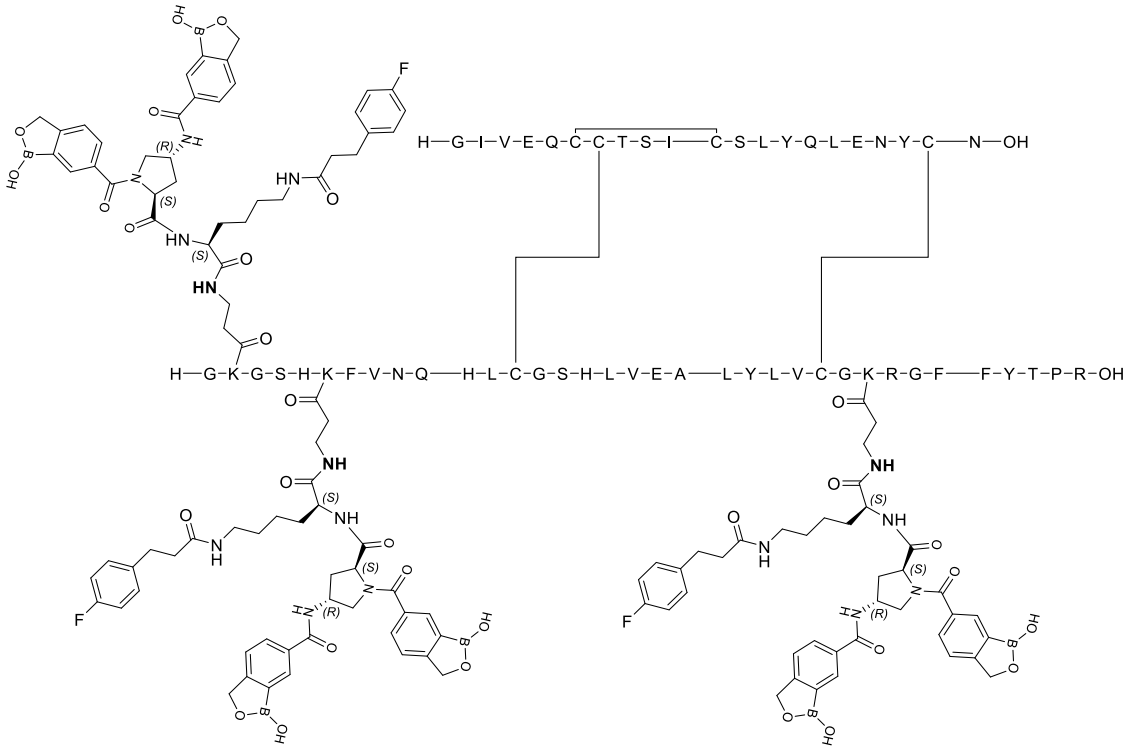
Ejemplo 14A:



Ejemplo 15A:

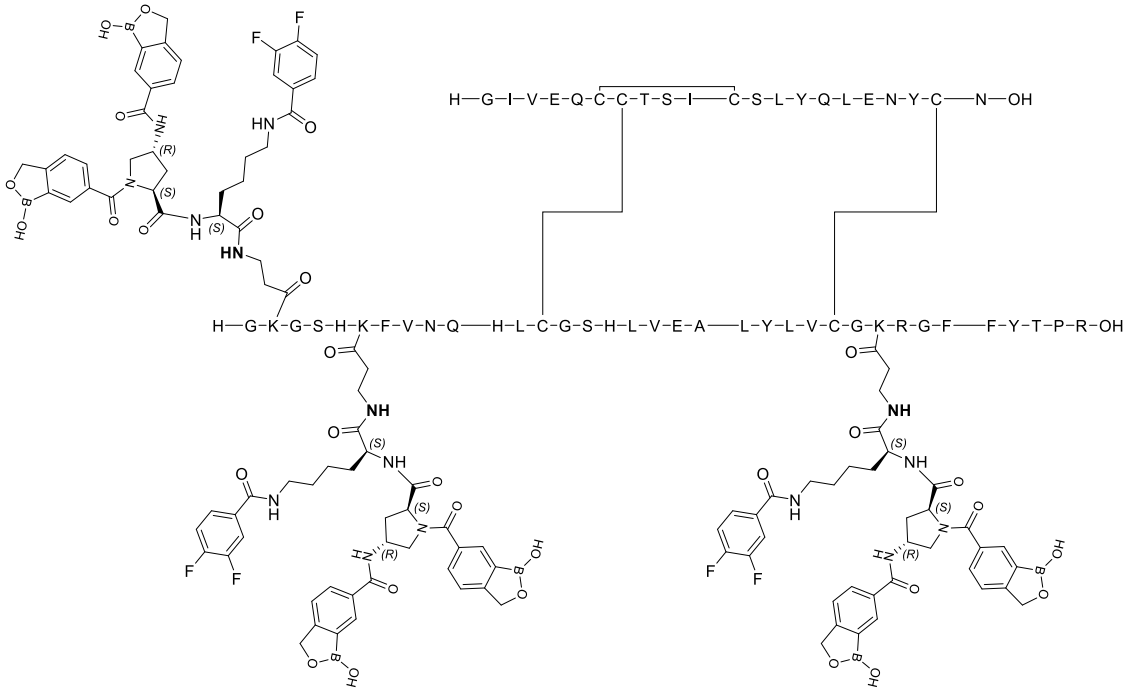


Ejemplo 16A:

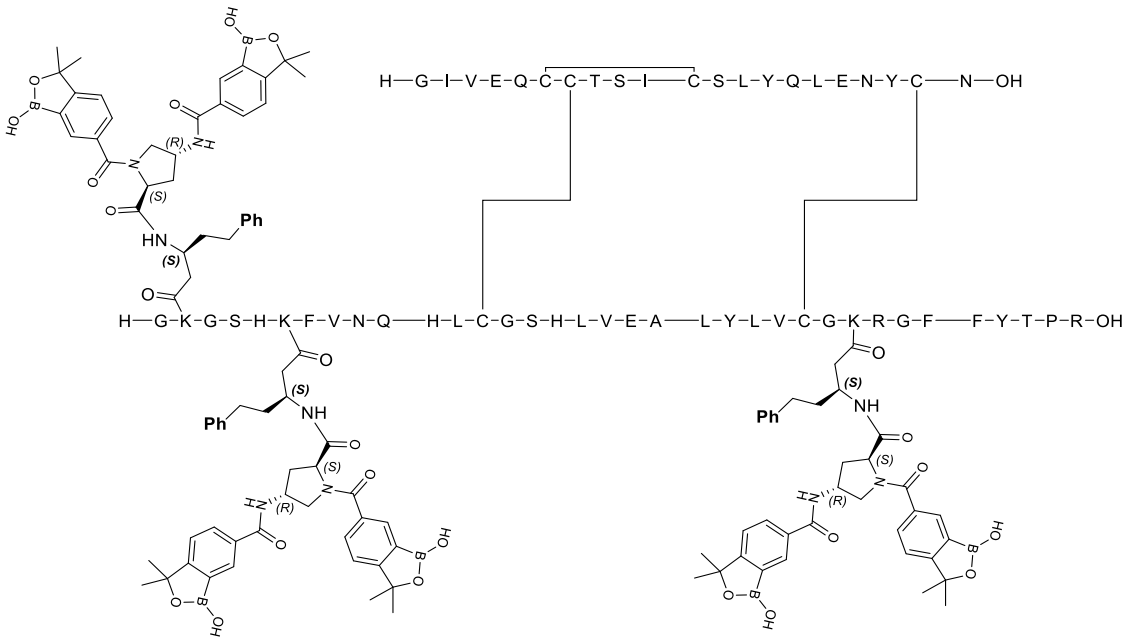


5

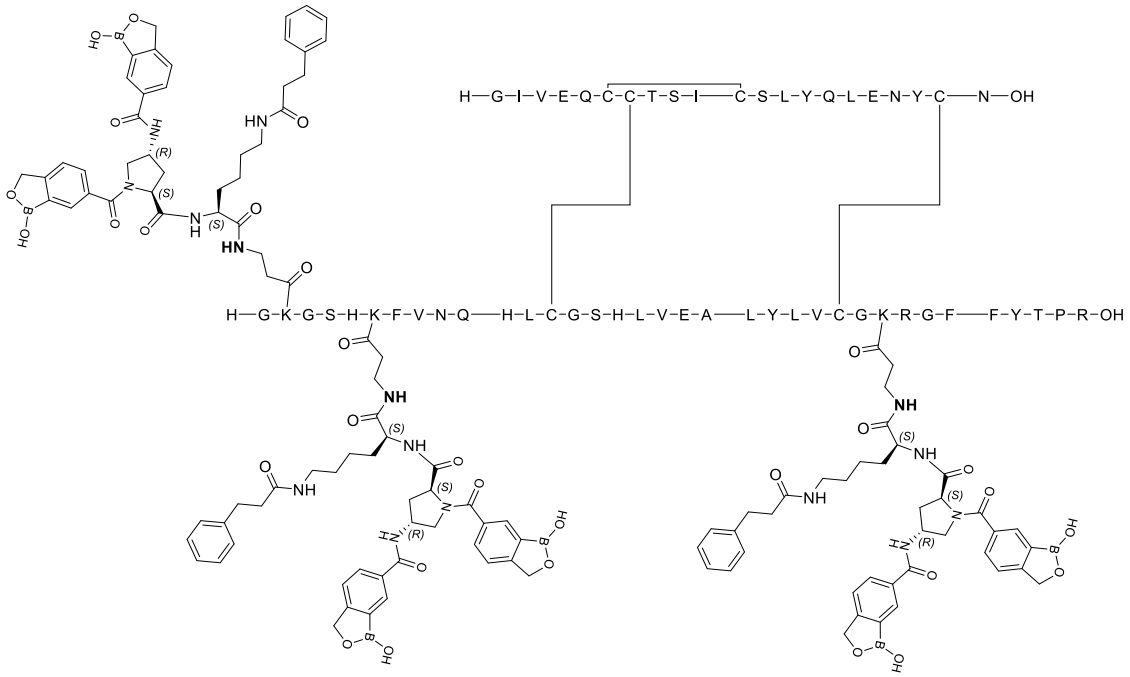
Ejemplo 17A:



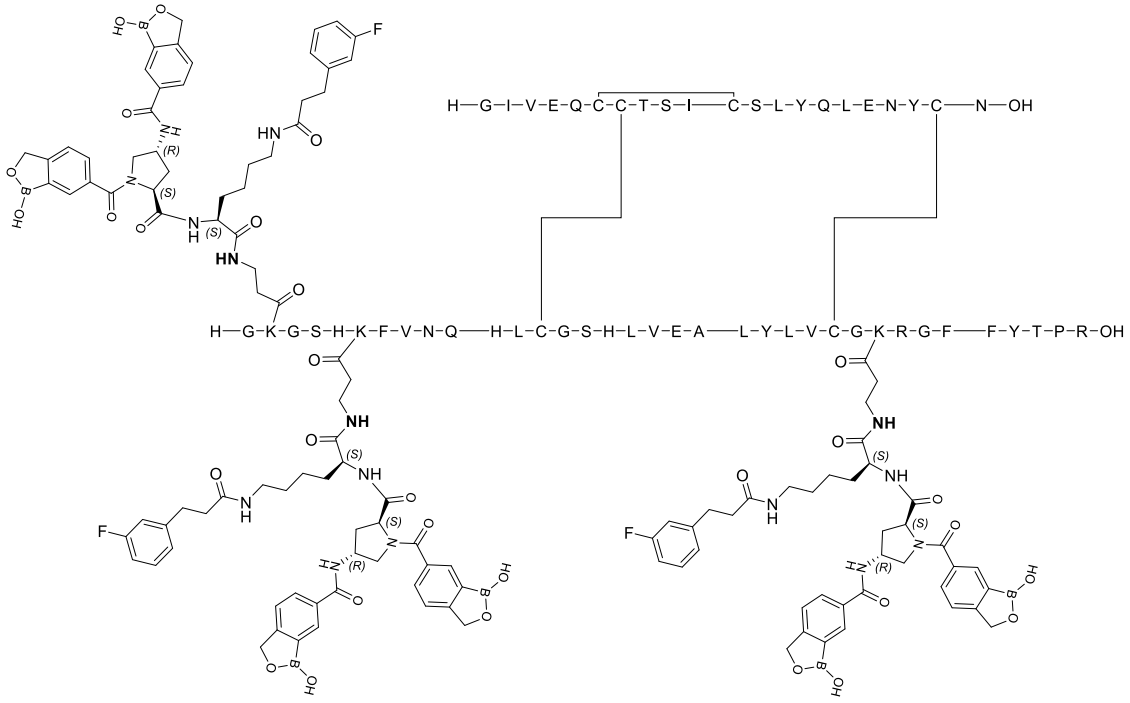
Ejemplo 18A:



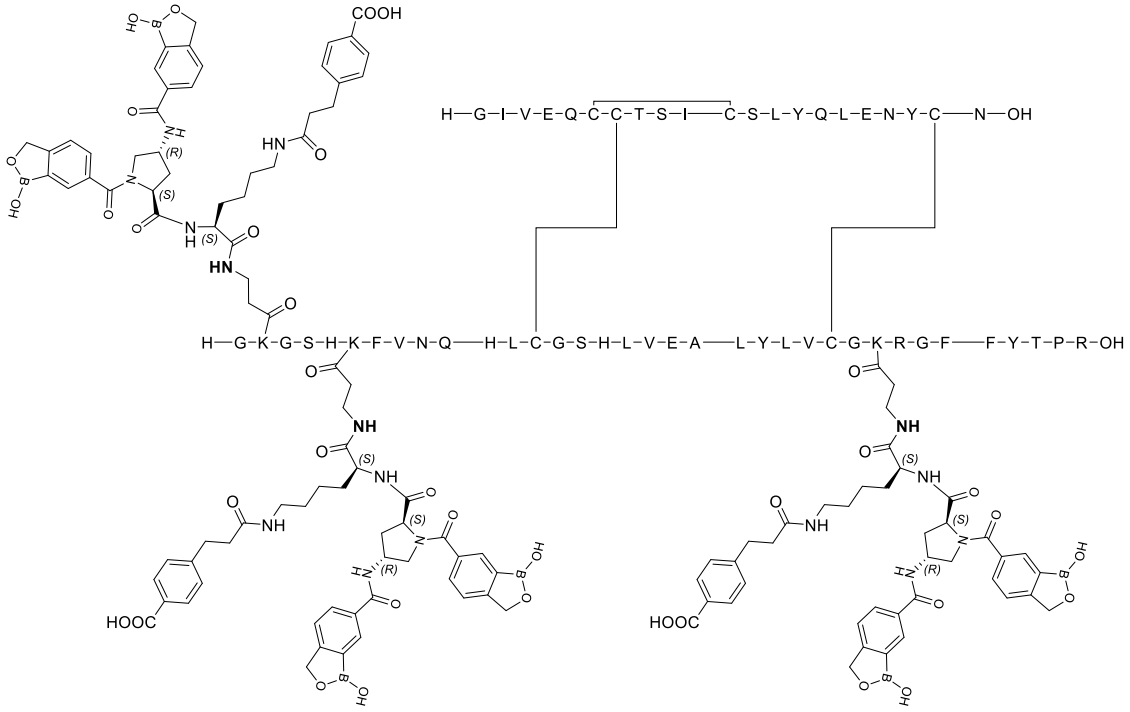
Ejemplo 19A:



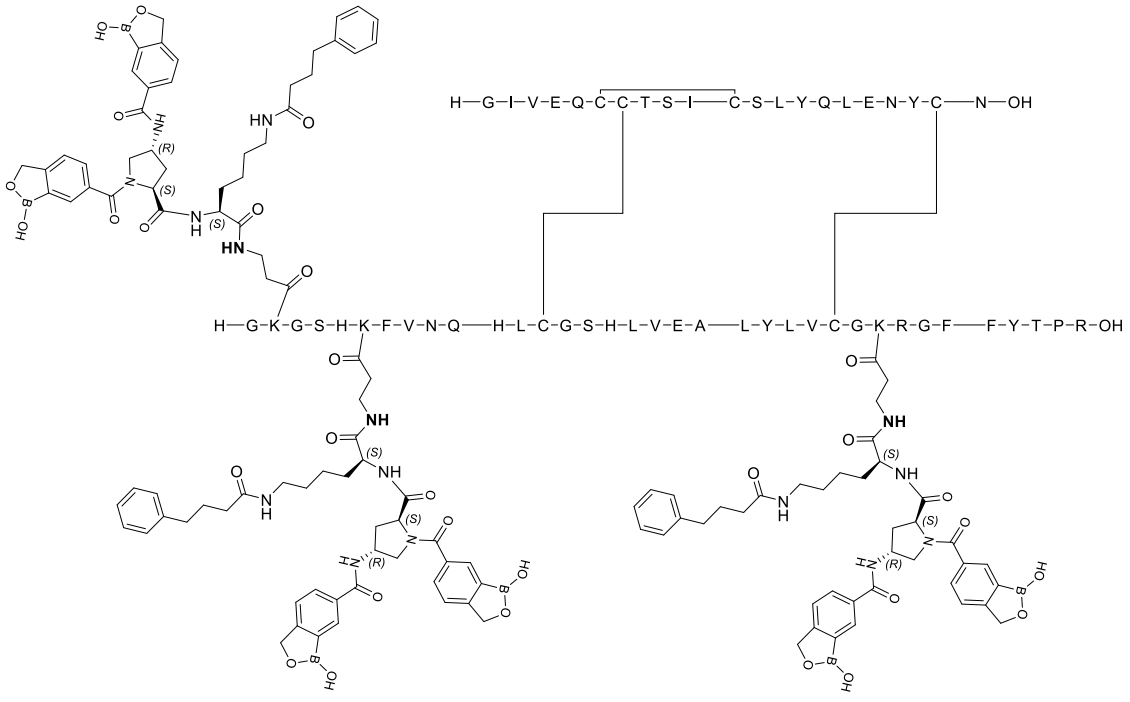
Ejemplo 20A:



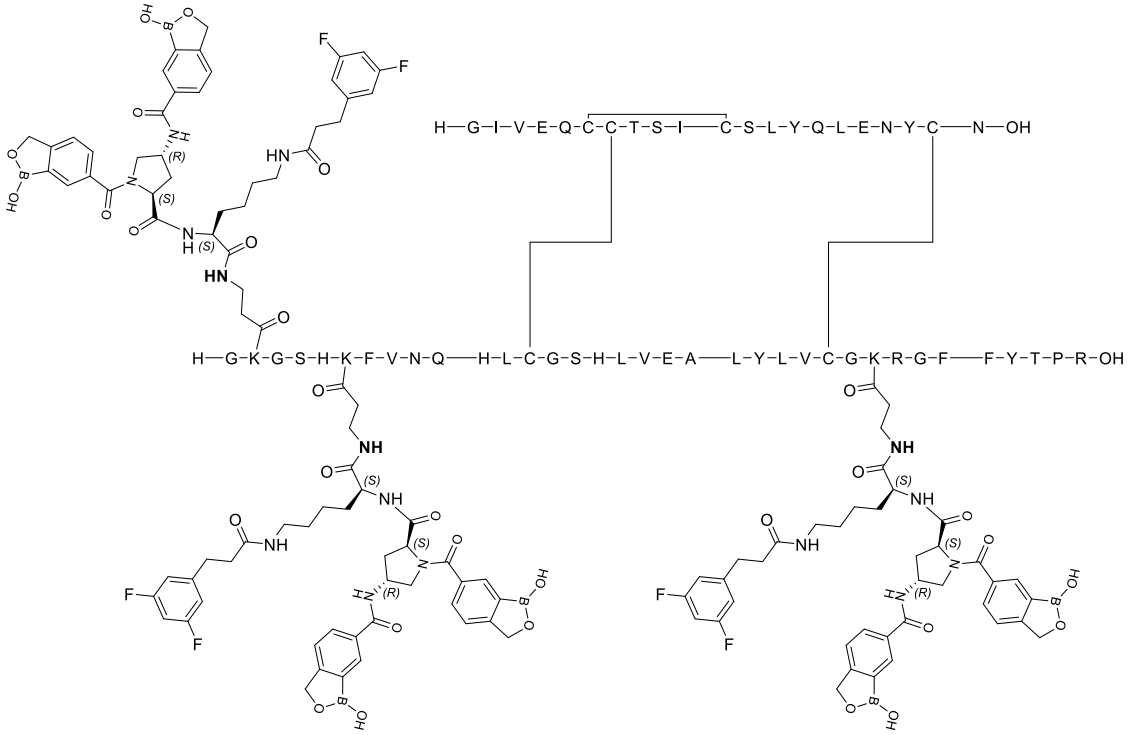
Ejemplo 21A:



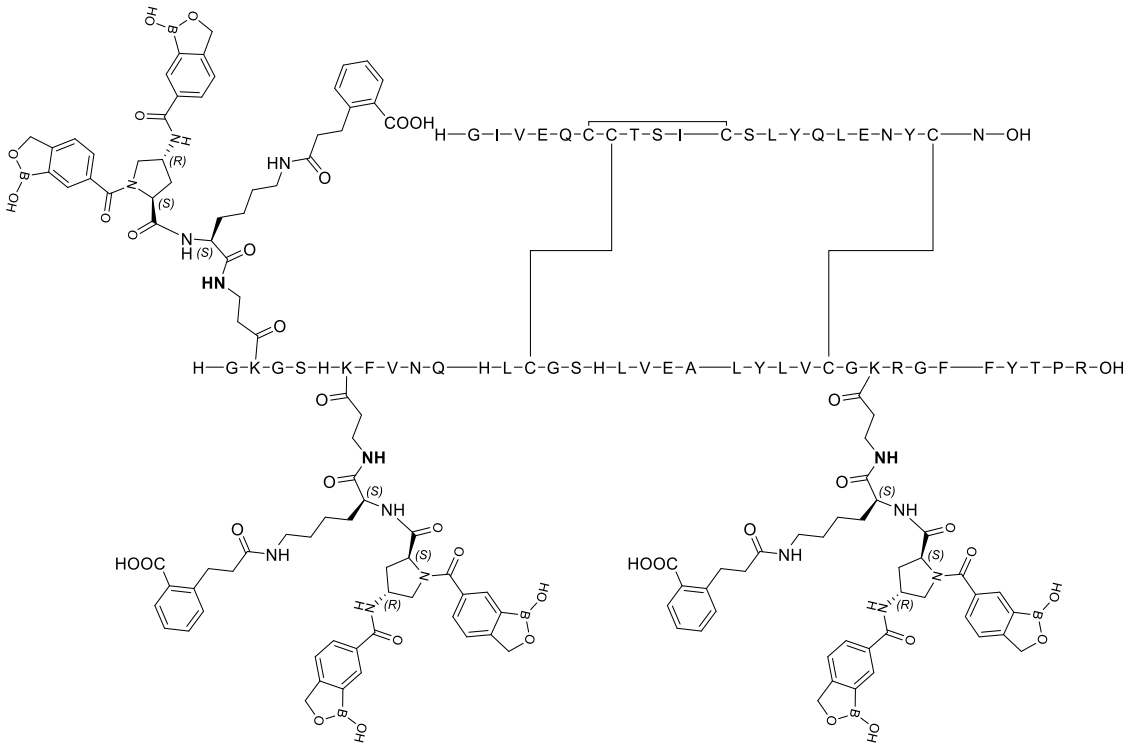
Ejemplo 22A:



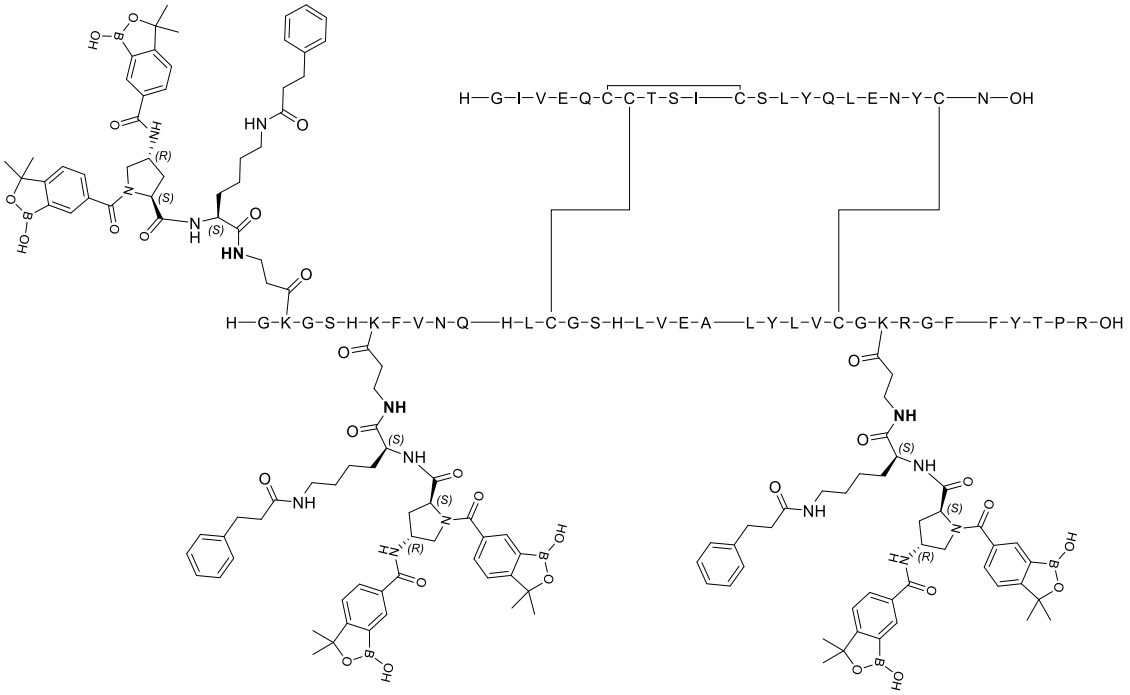
Ejemplo 23A:



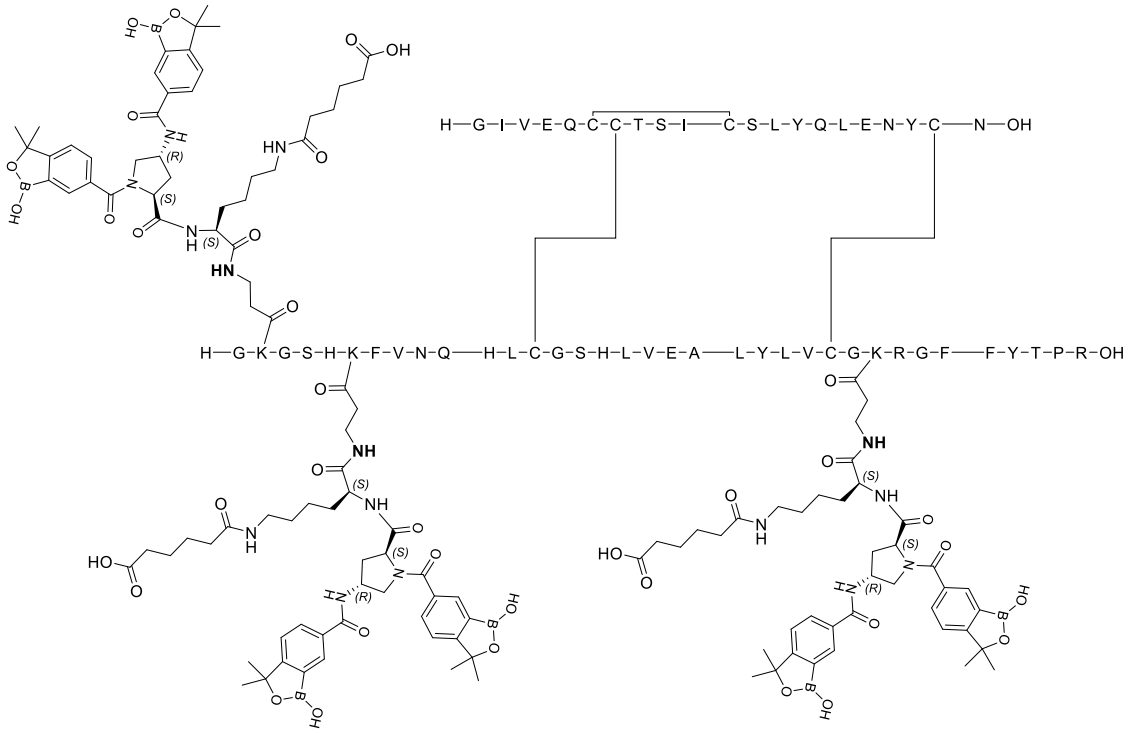
Ejemplo 24A:



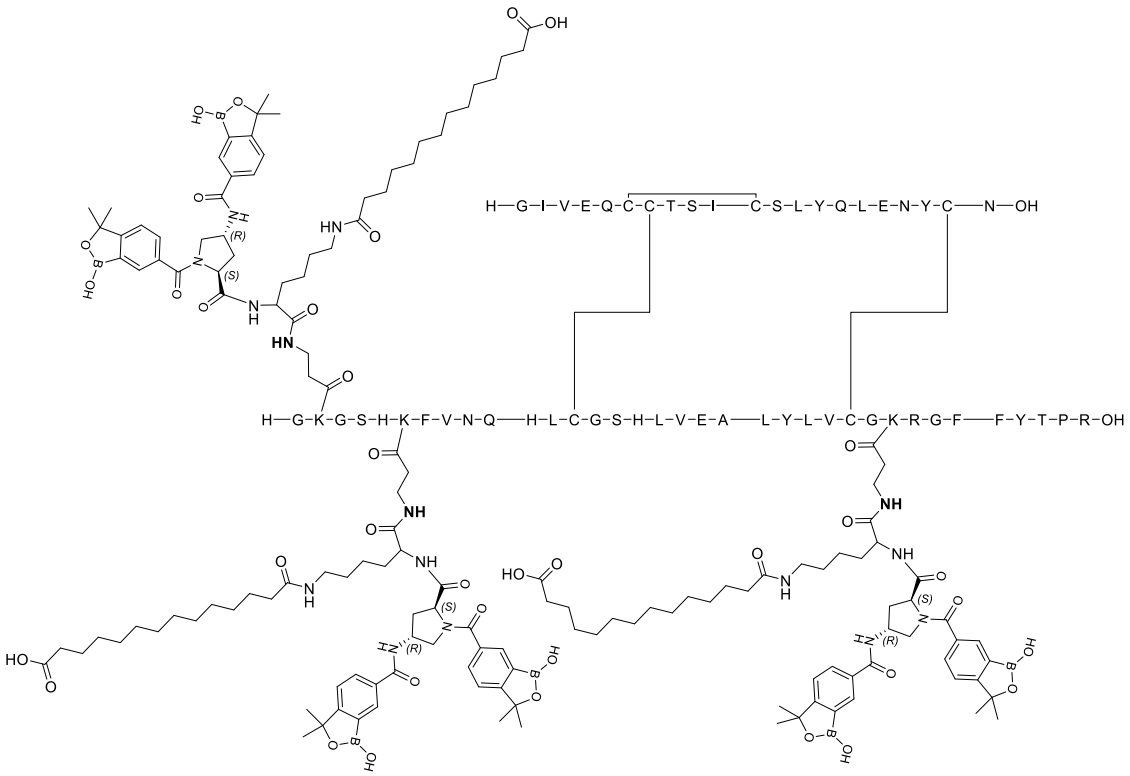
Ejemplo 25A:



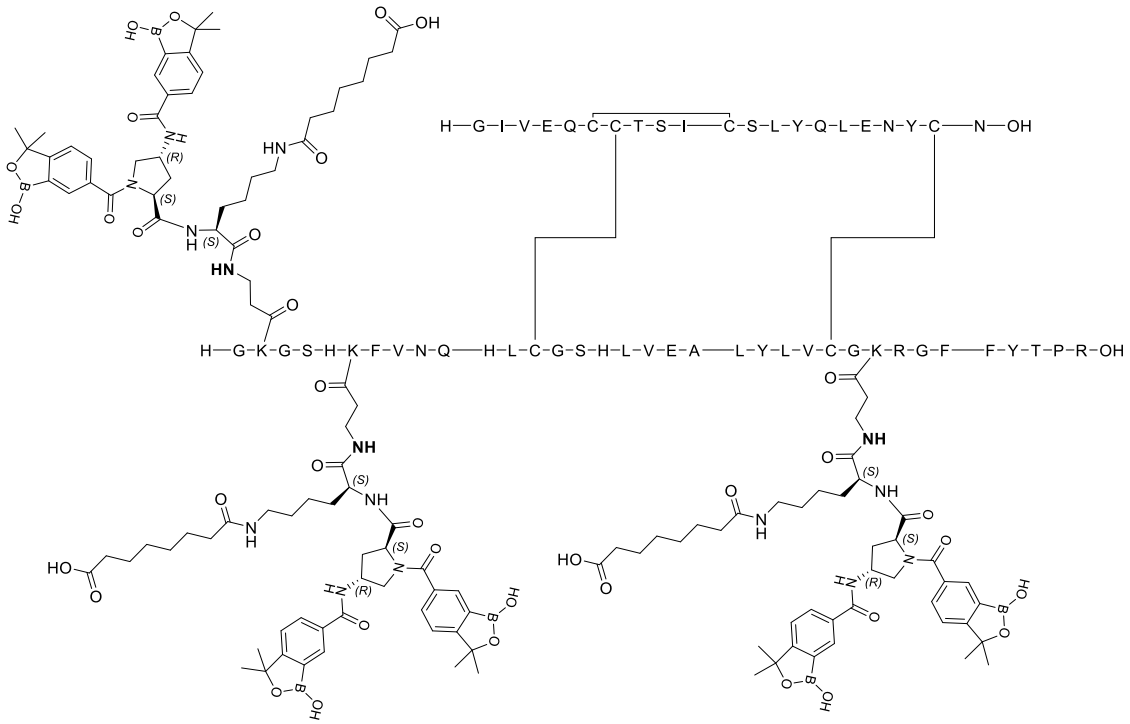
Ejemplo 26A:



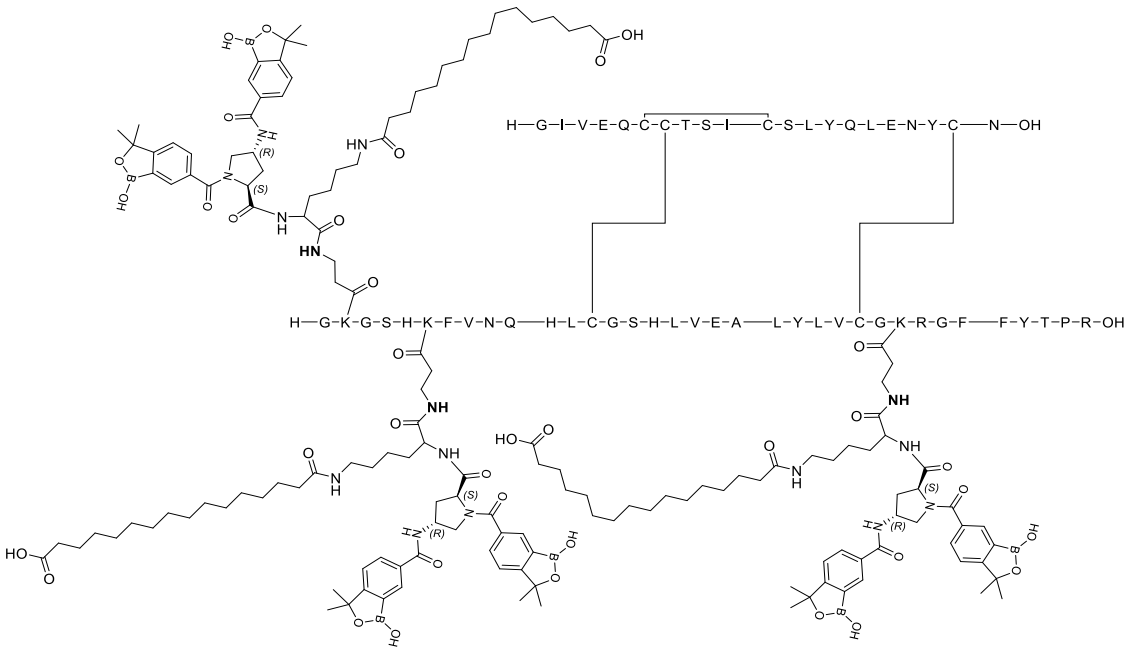
Ejemplo 27A:



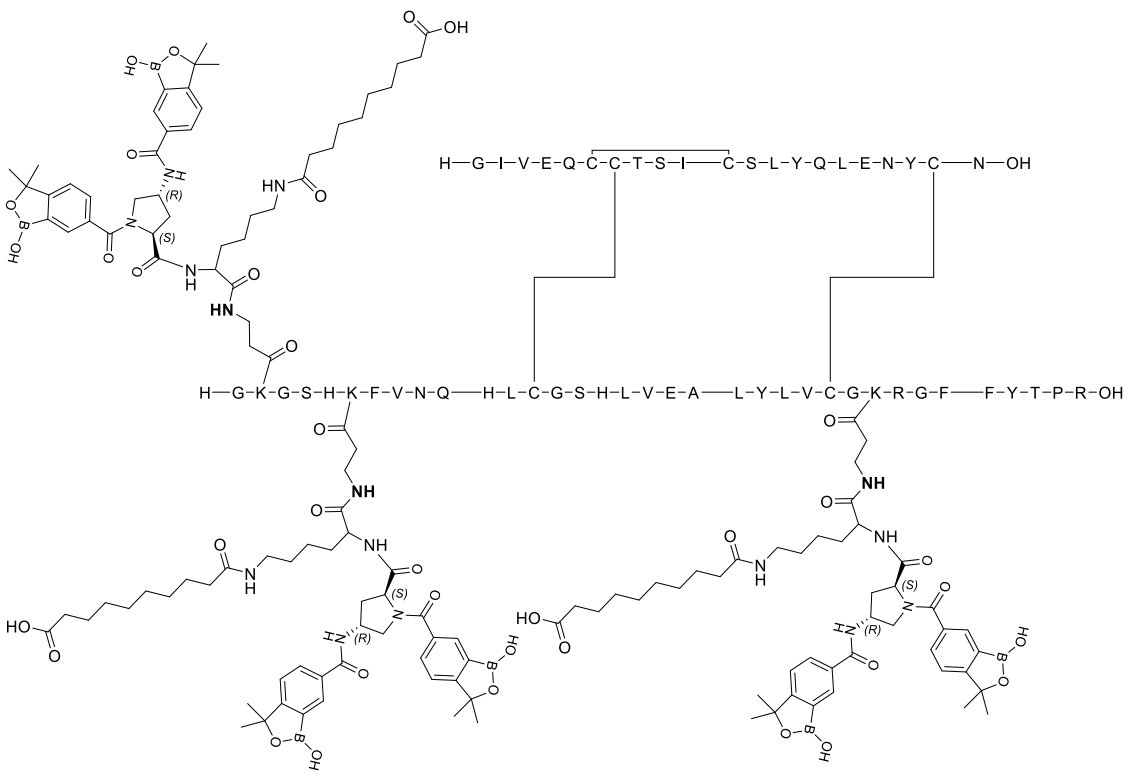
Ejemplo 28A:



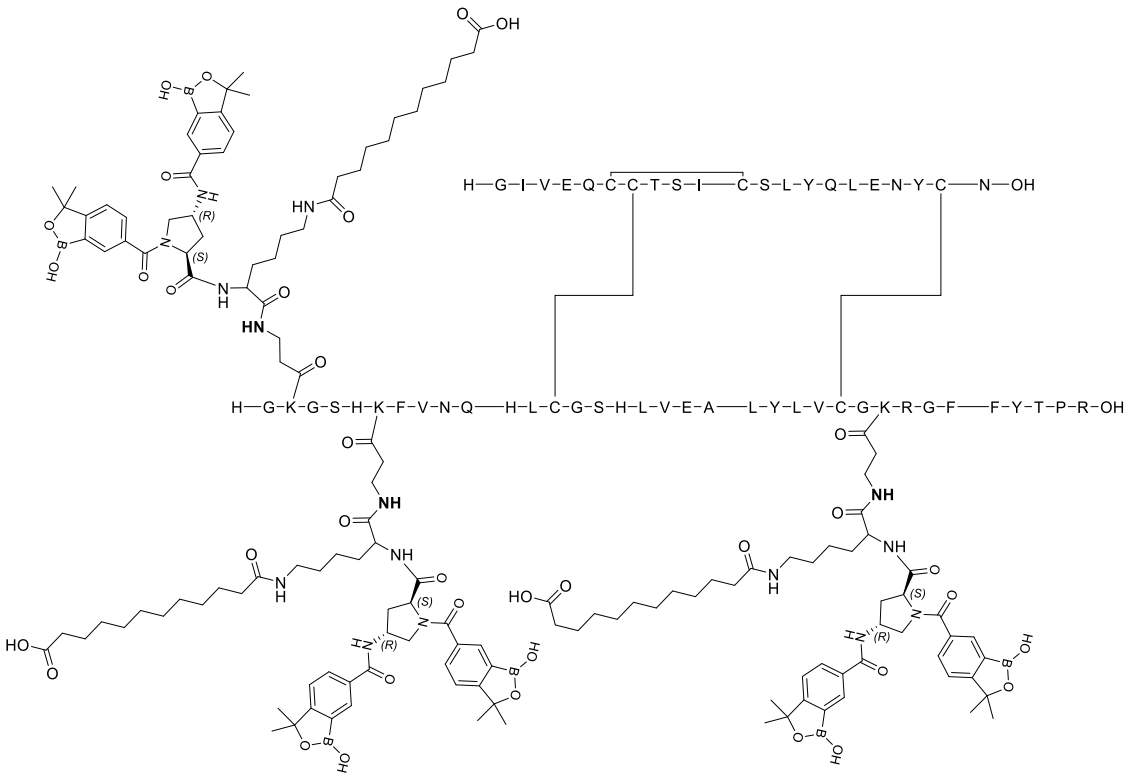
Ejemplo 29A:



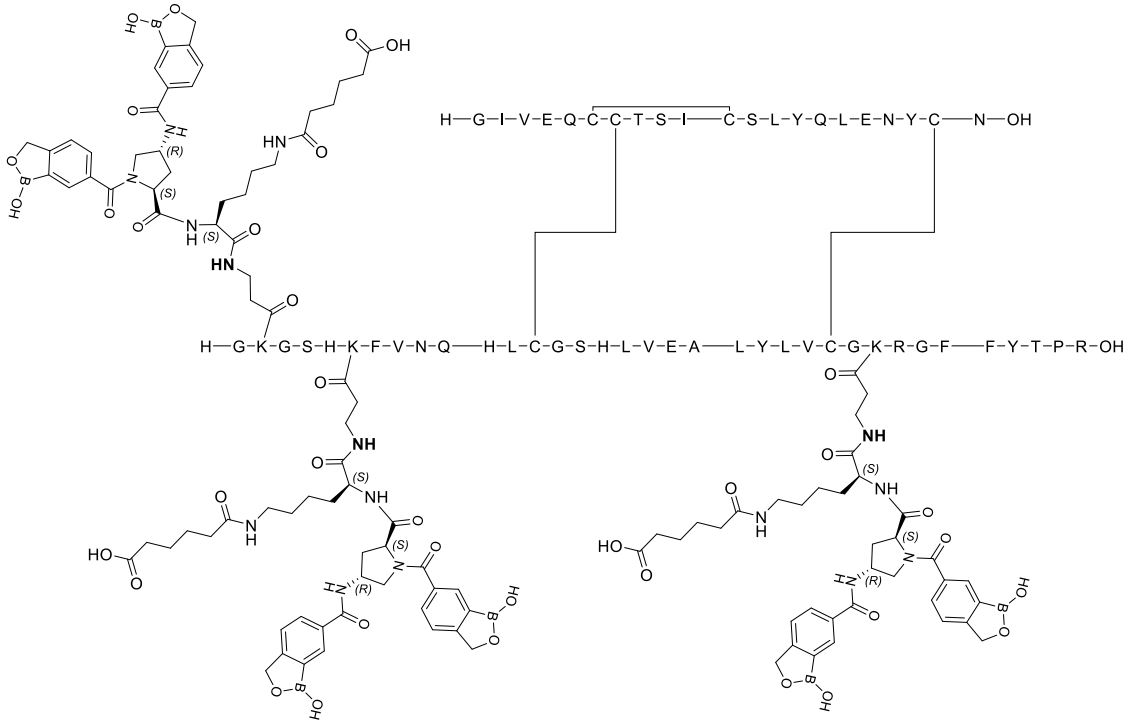
Ejemplo 30A:



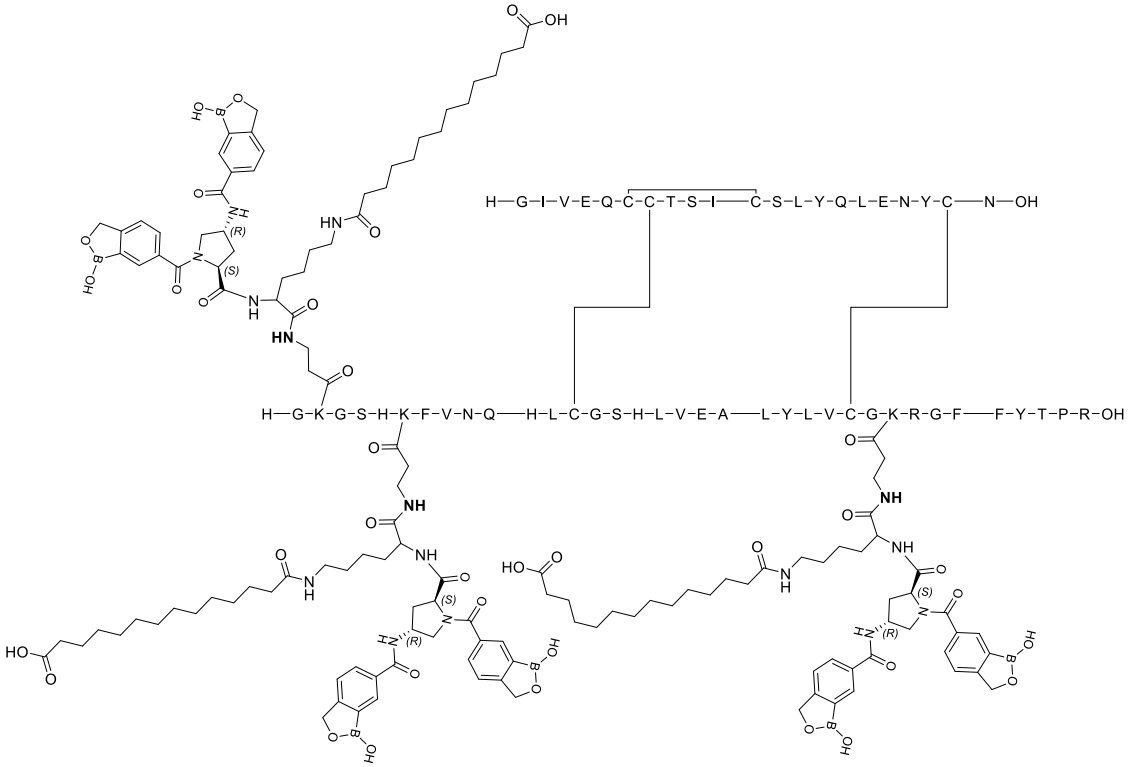
Ejemplo 31A:



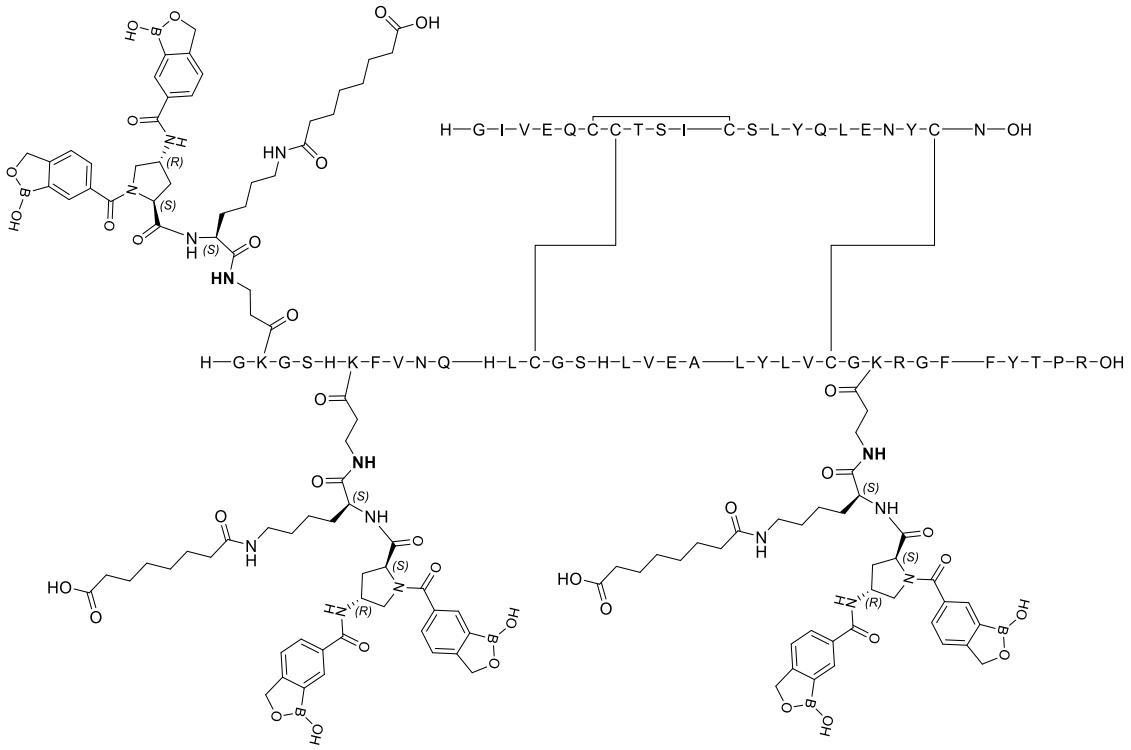
Ejemplo 32A:



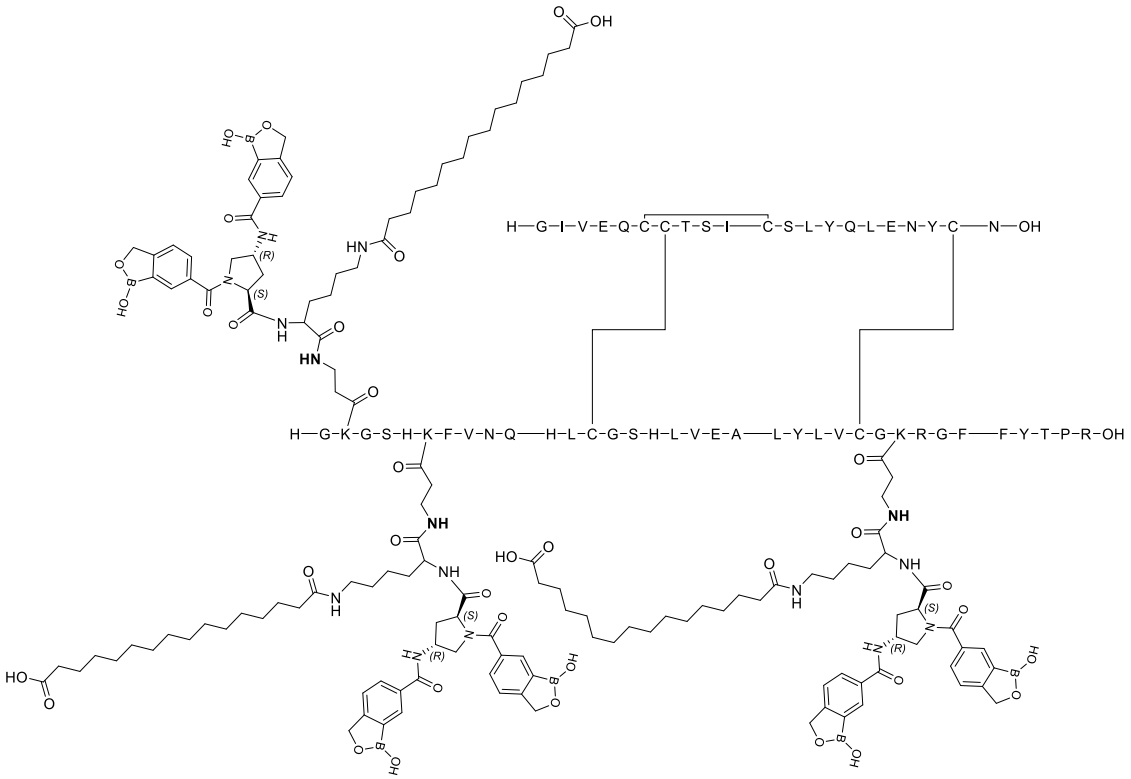
Ejemplo 33A:



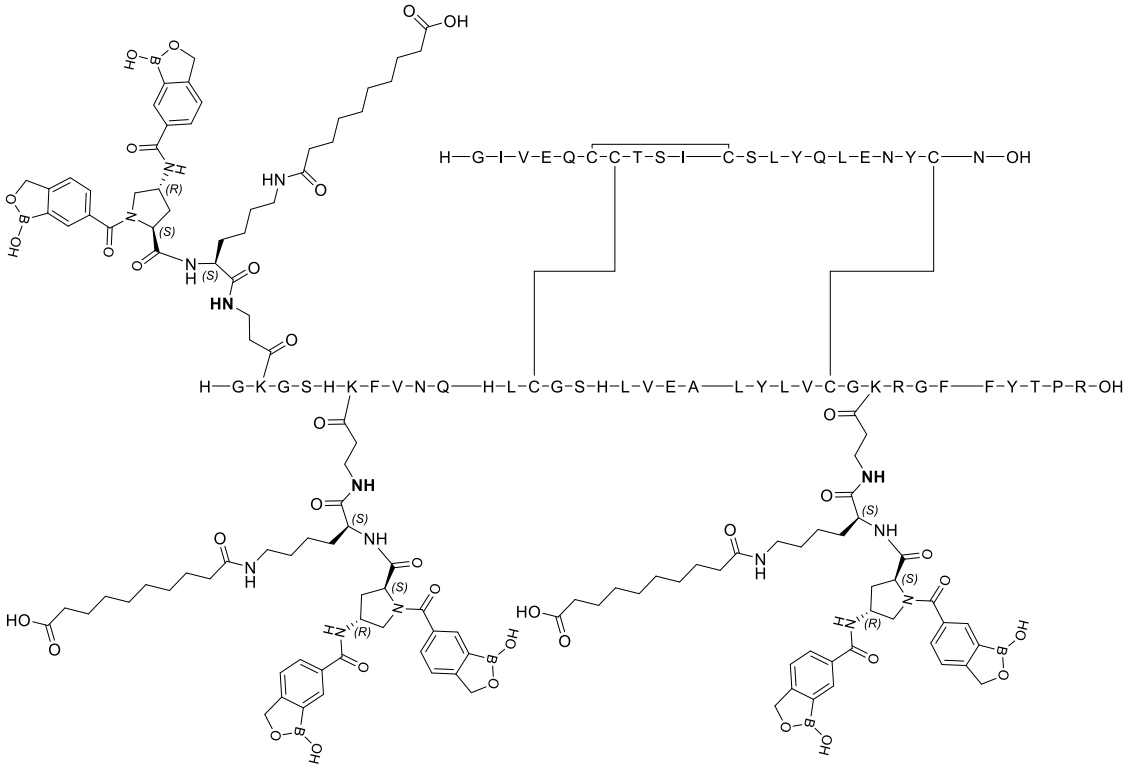
Ejemplo 34A:



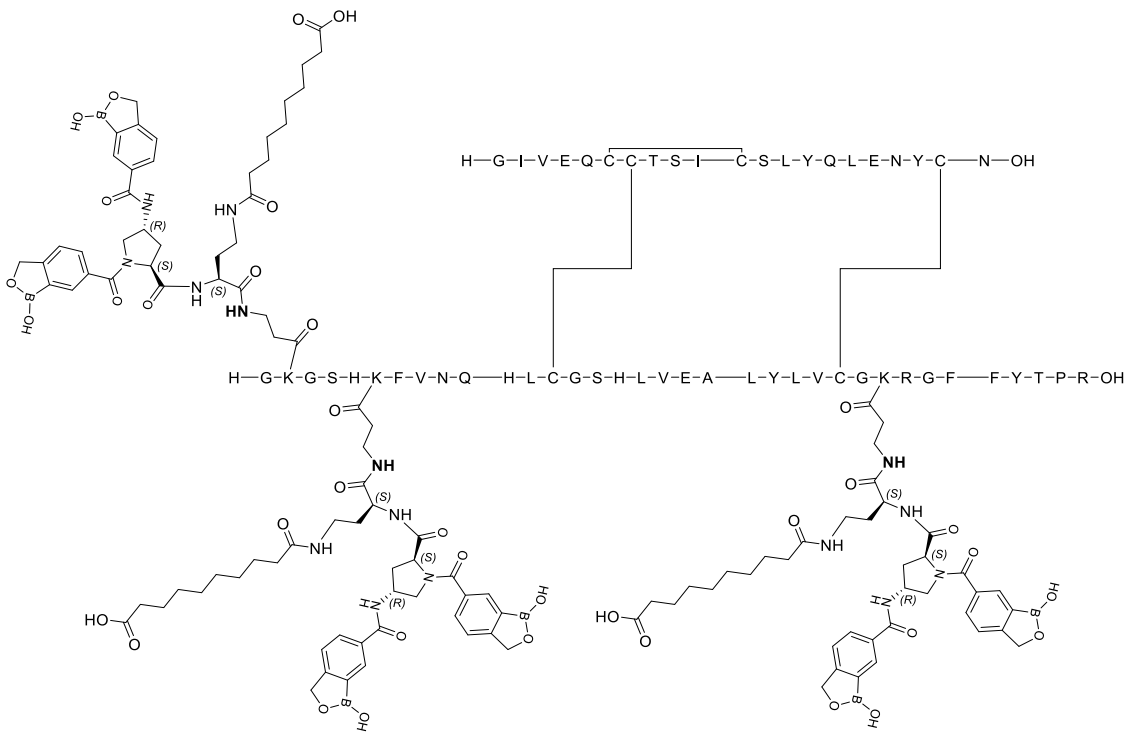
Ejemplo 35A:



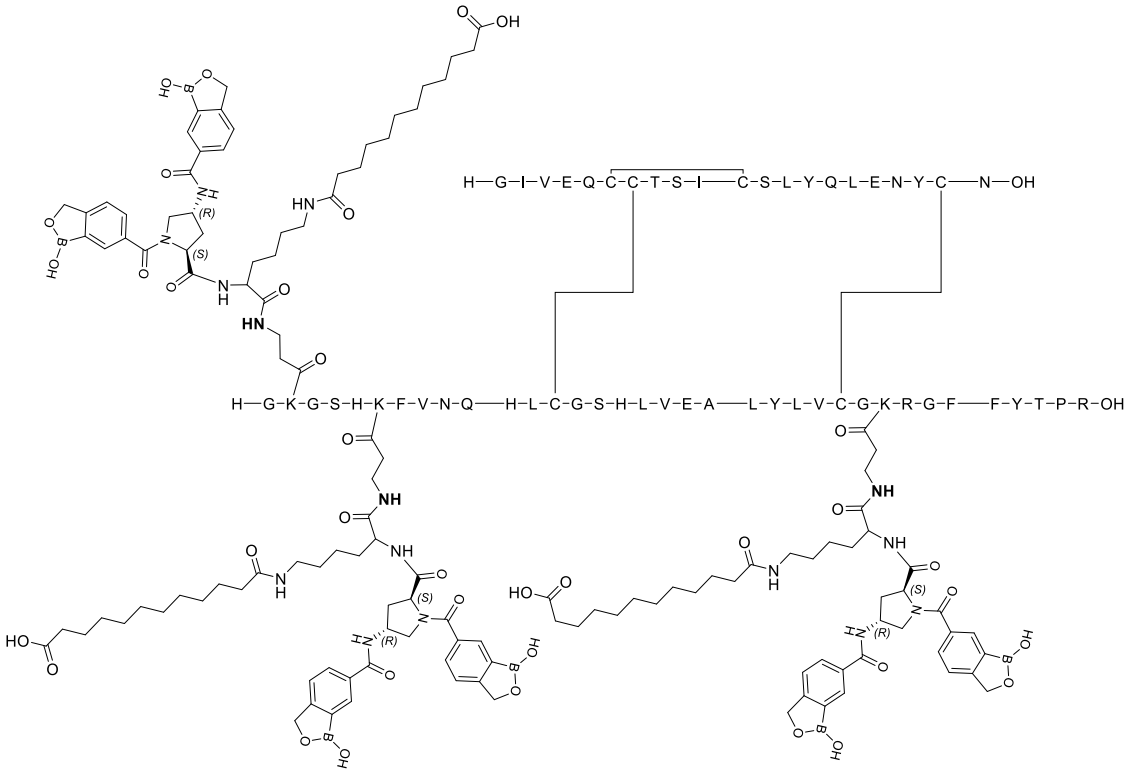
Ejemplo 36A:



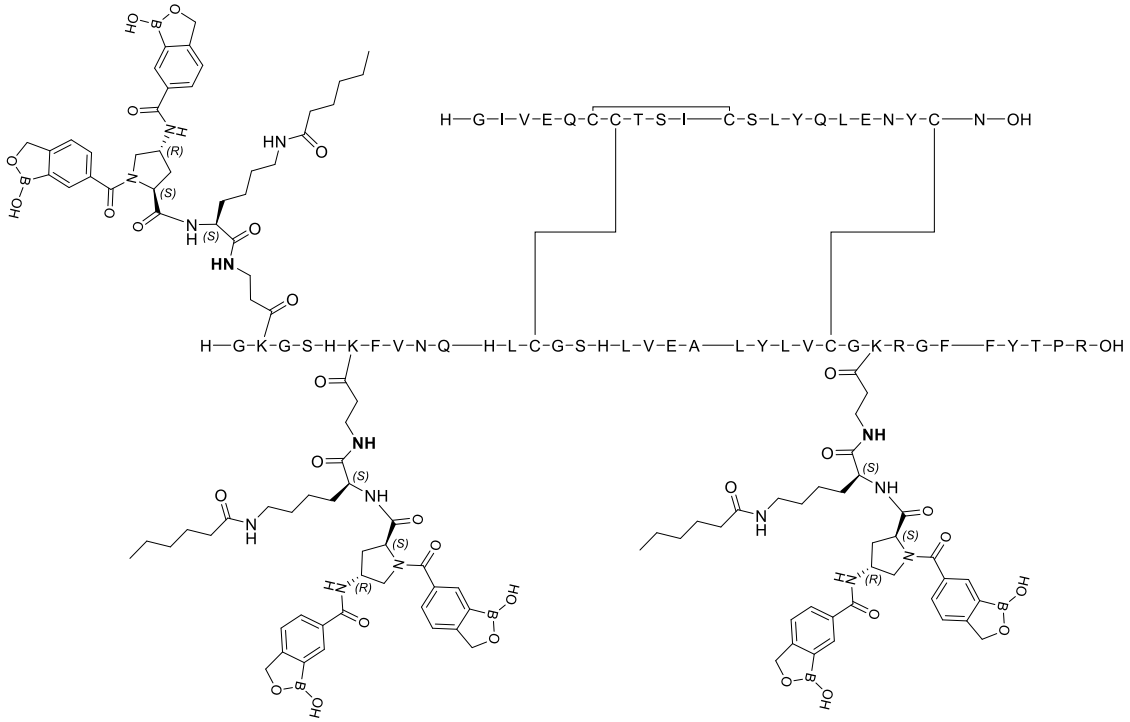
Ejemplo 37A:



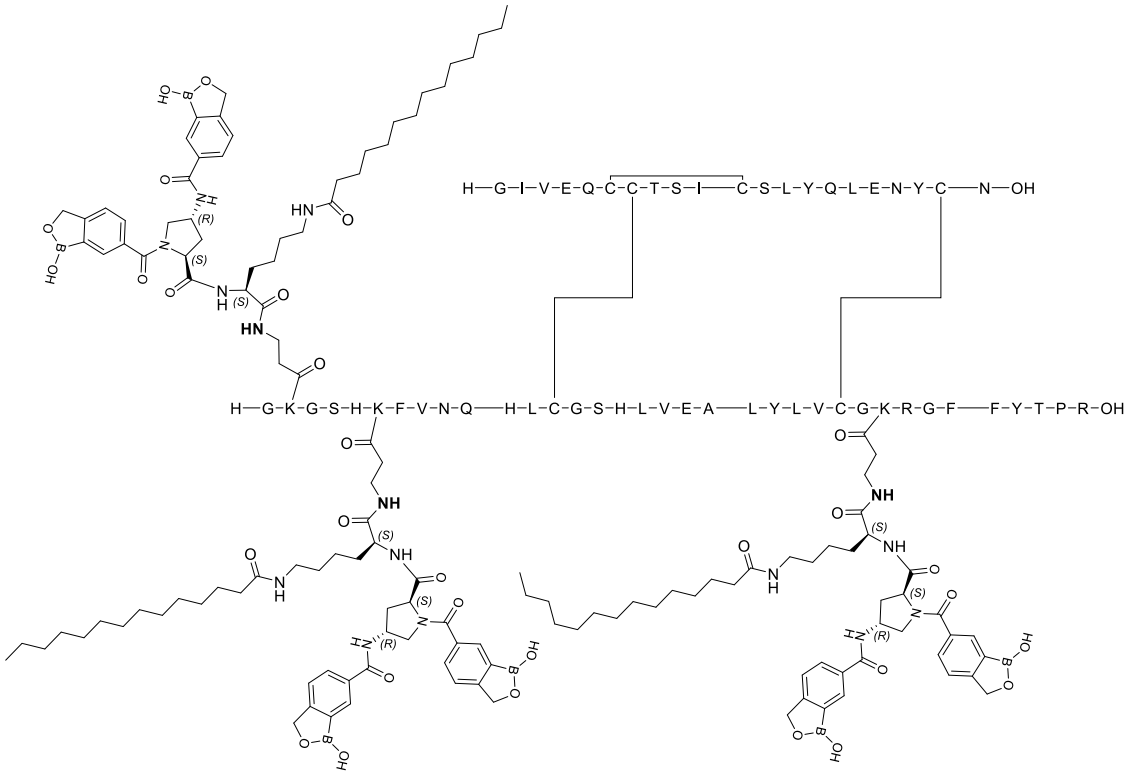
Ejemplo 38A:



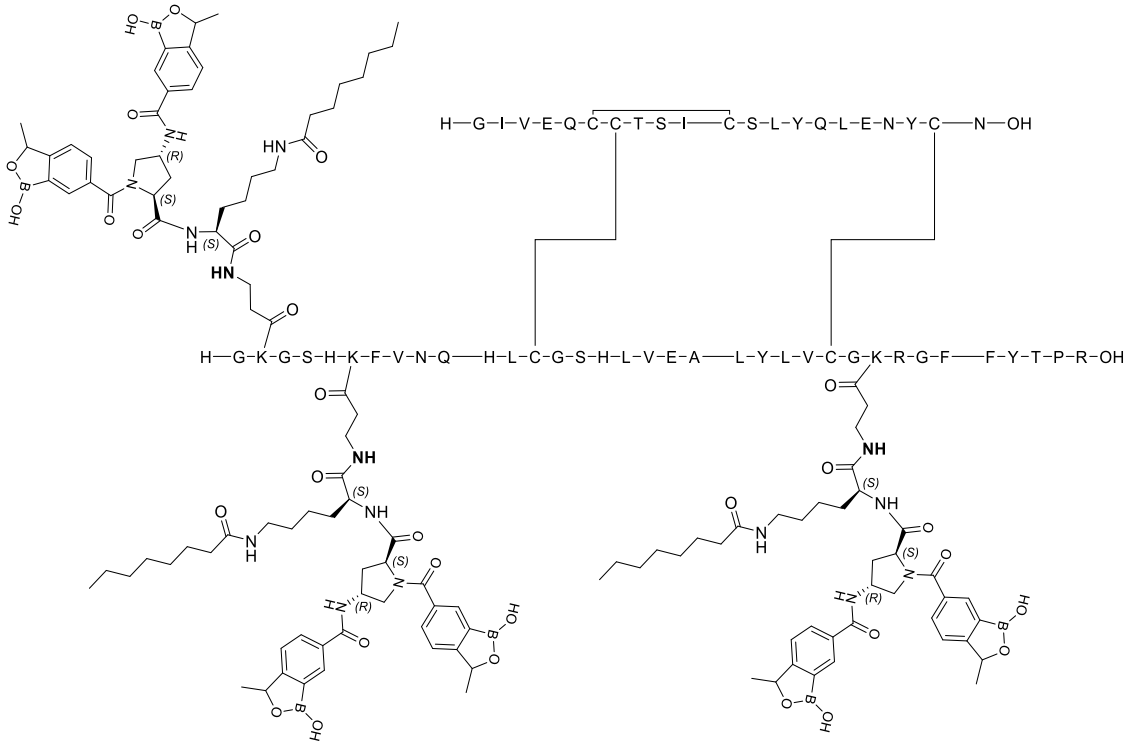
Ejemplo 39A:



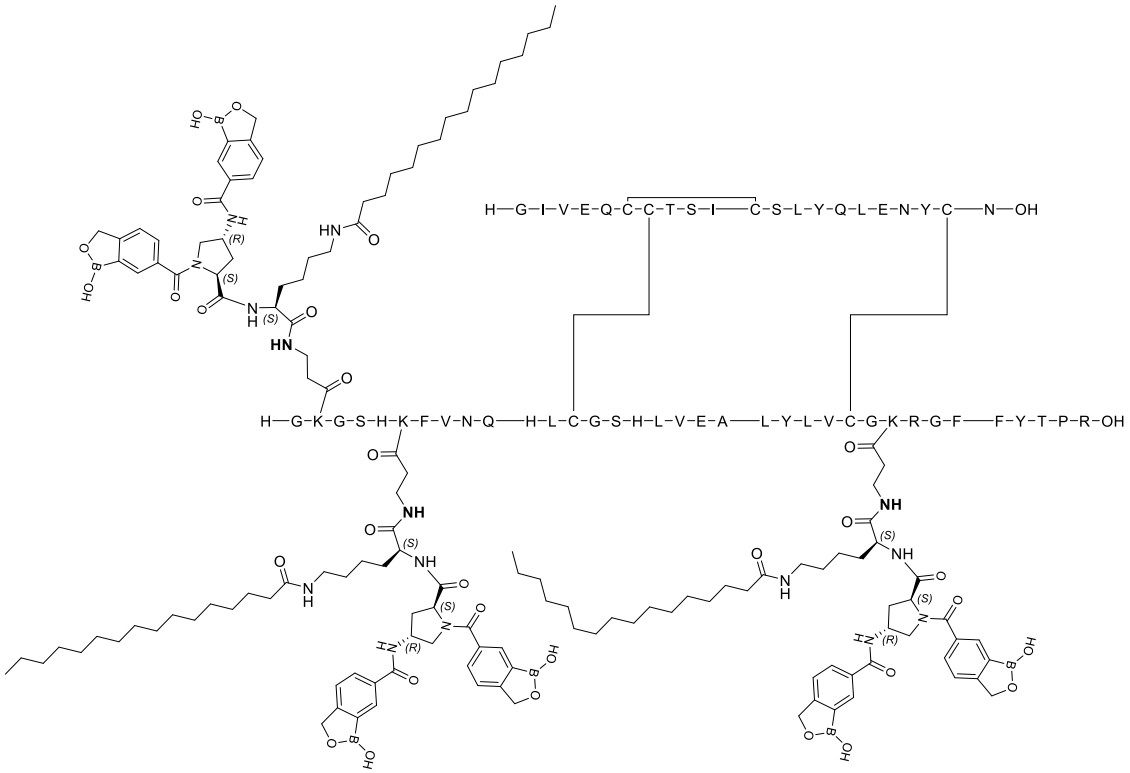
Ejemplo 40A:



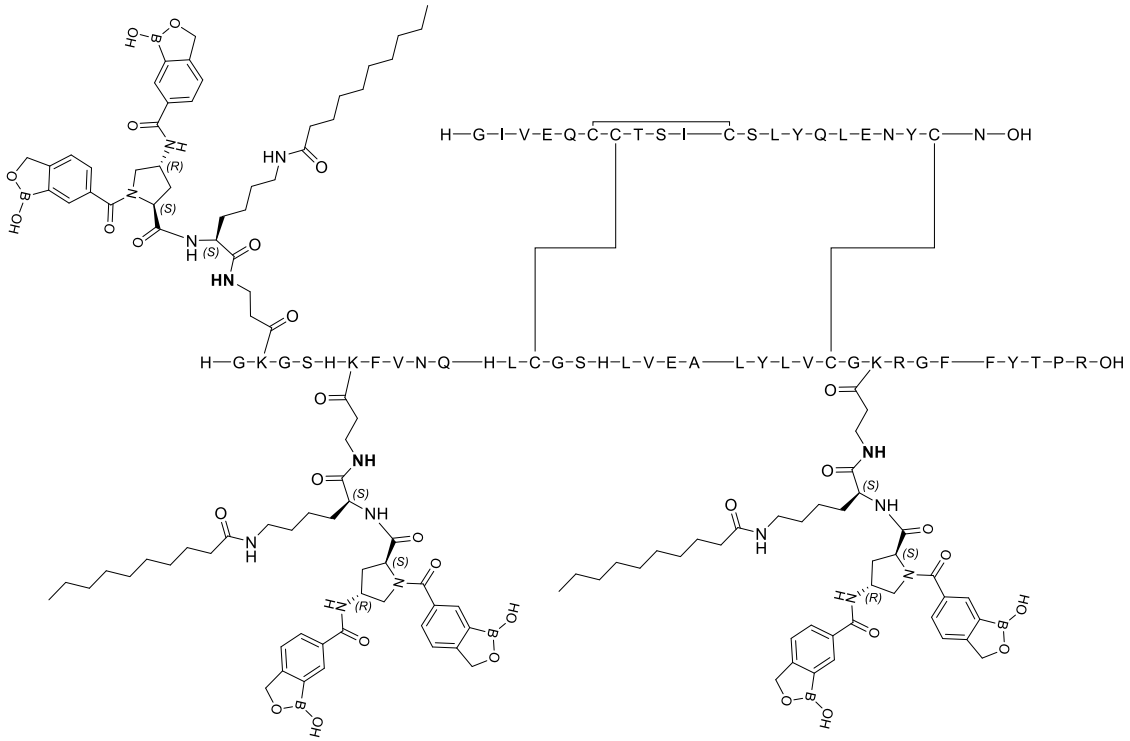
Ejemplo 41A:



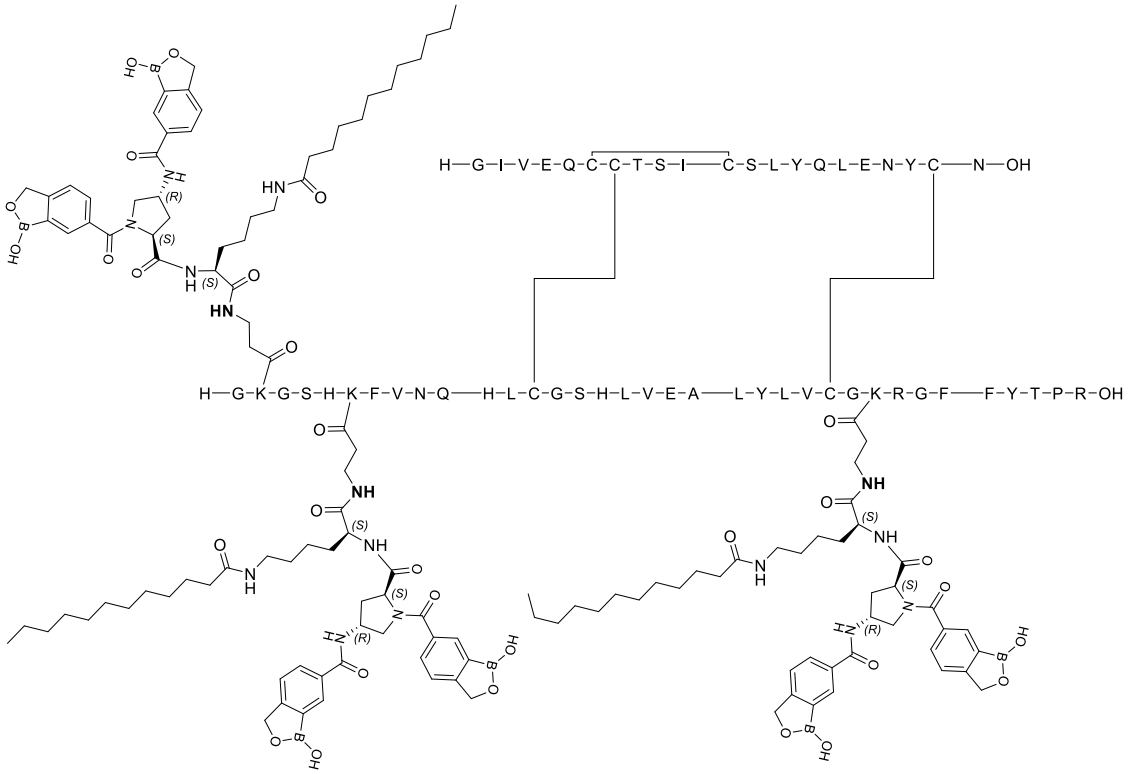
Ejemplo 42A:



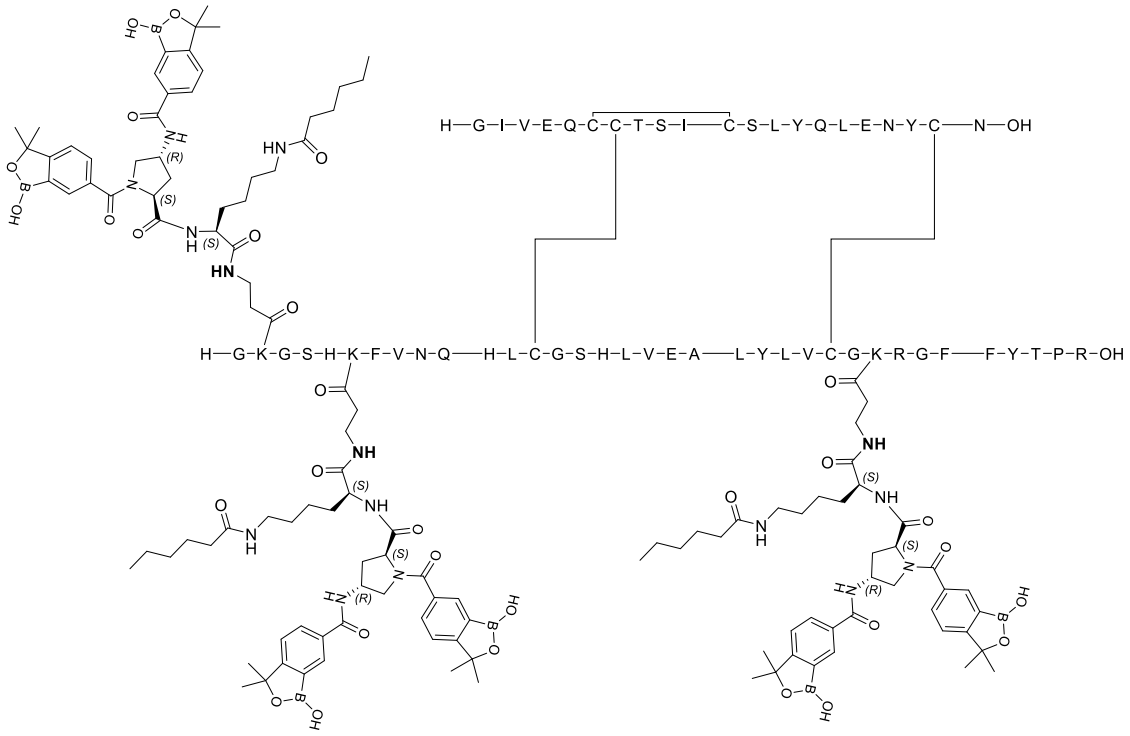
Ejemplo 43A:



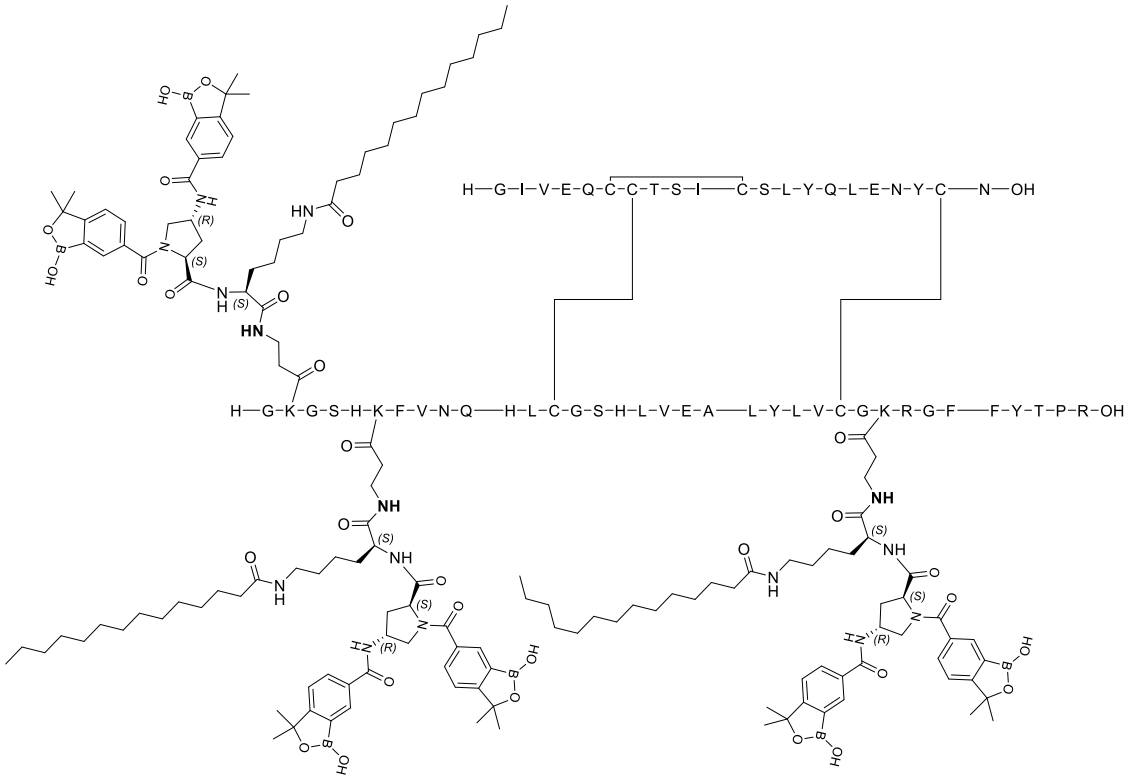
Ejemplo 44A:



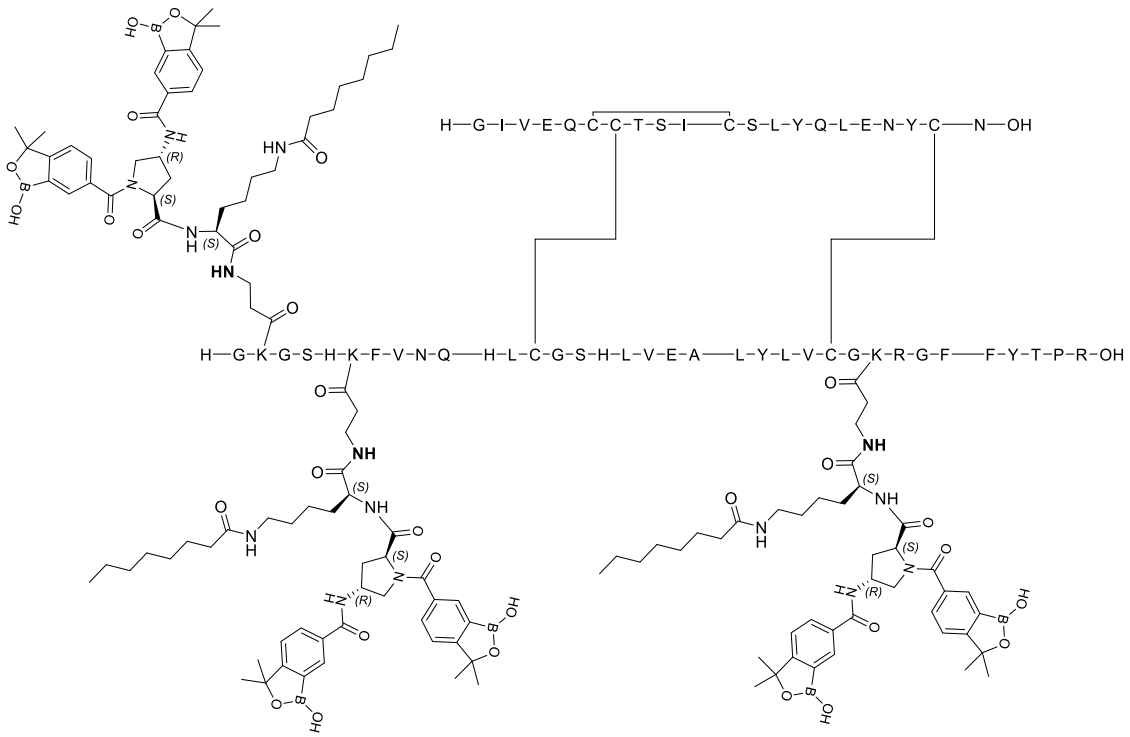
Ejemplo 45A:



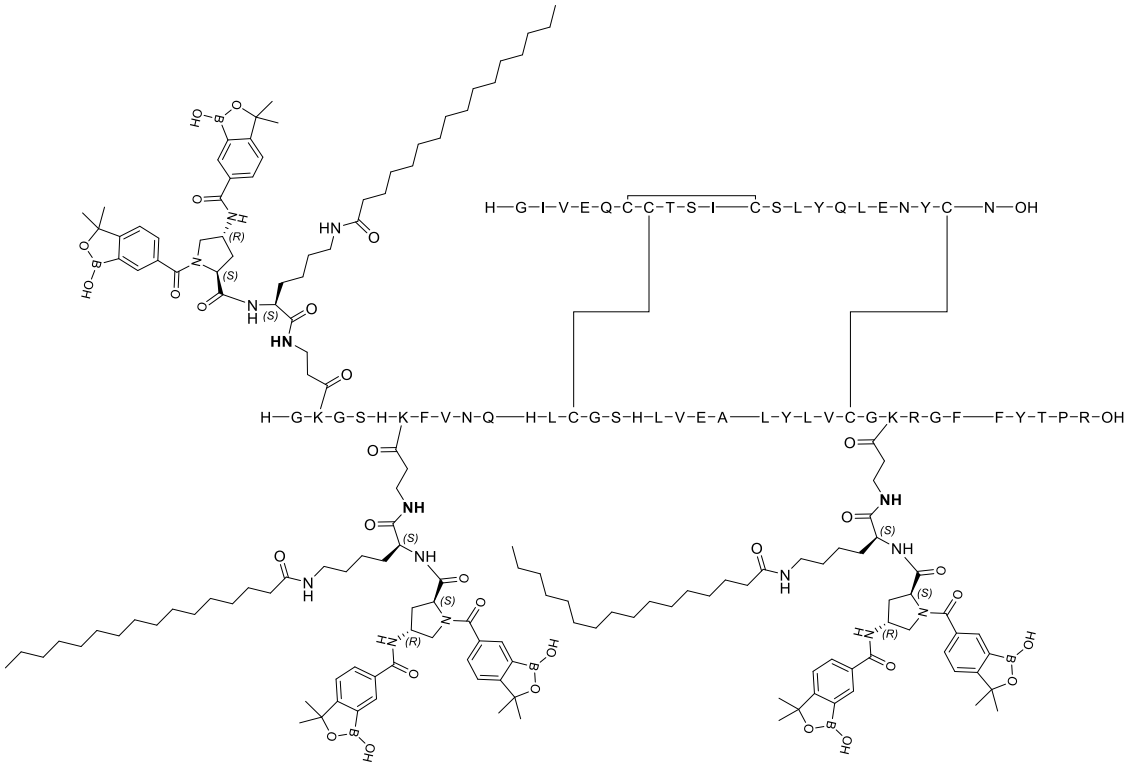
Ejemplo 46A:



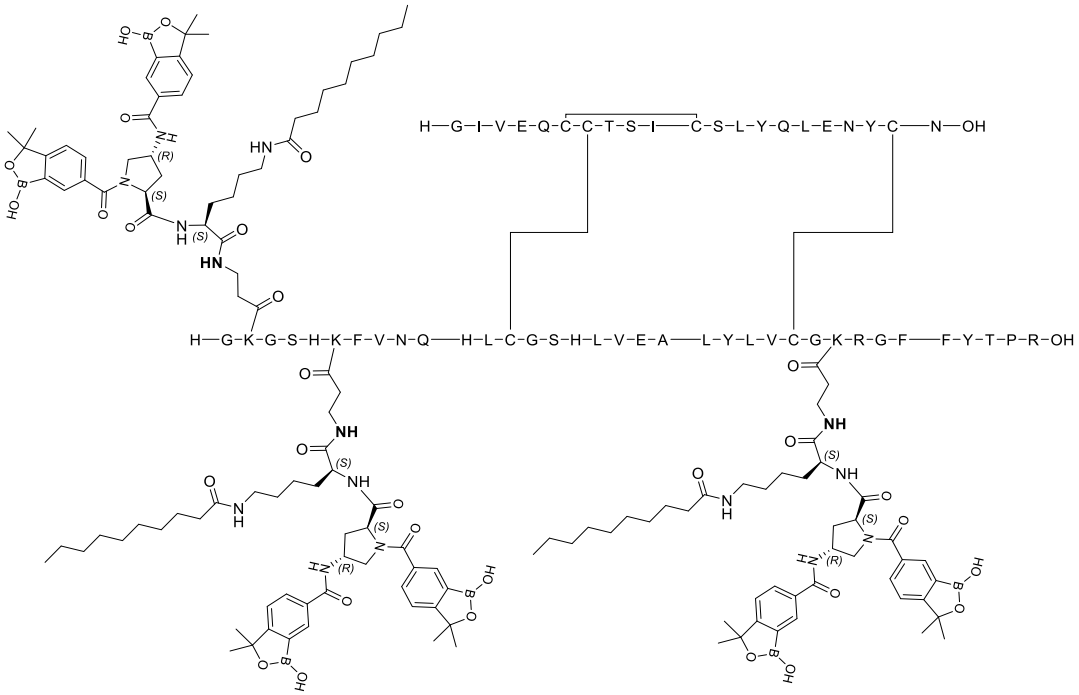
Ejemplo 47A:



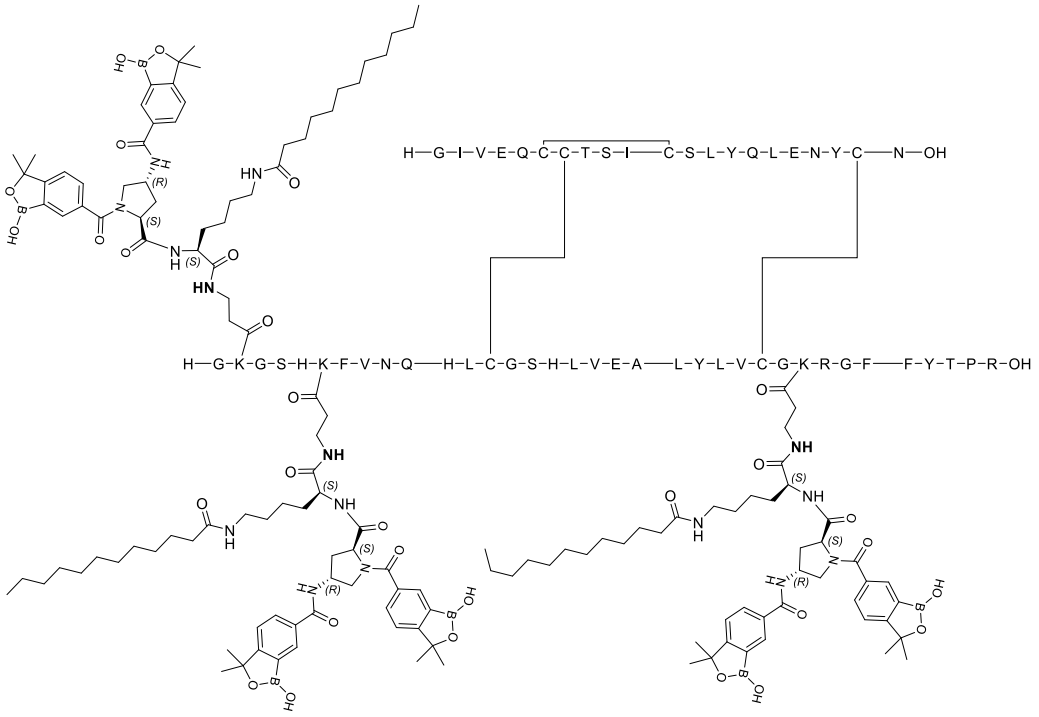
Ejemplo 48A:



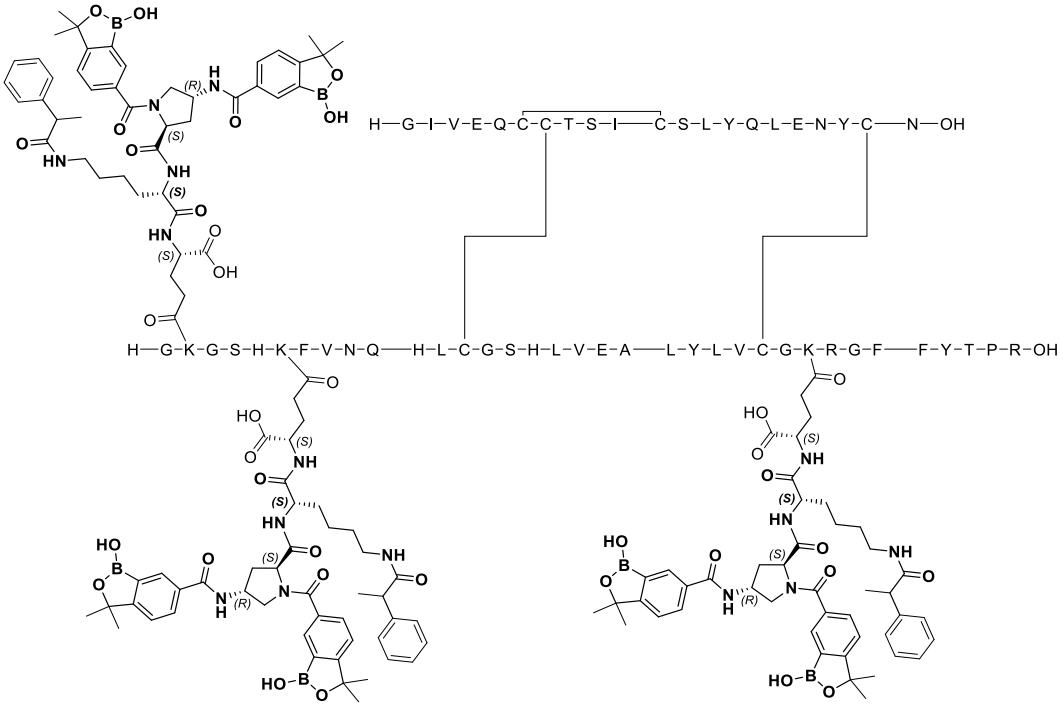
Ejemplo 49A:



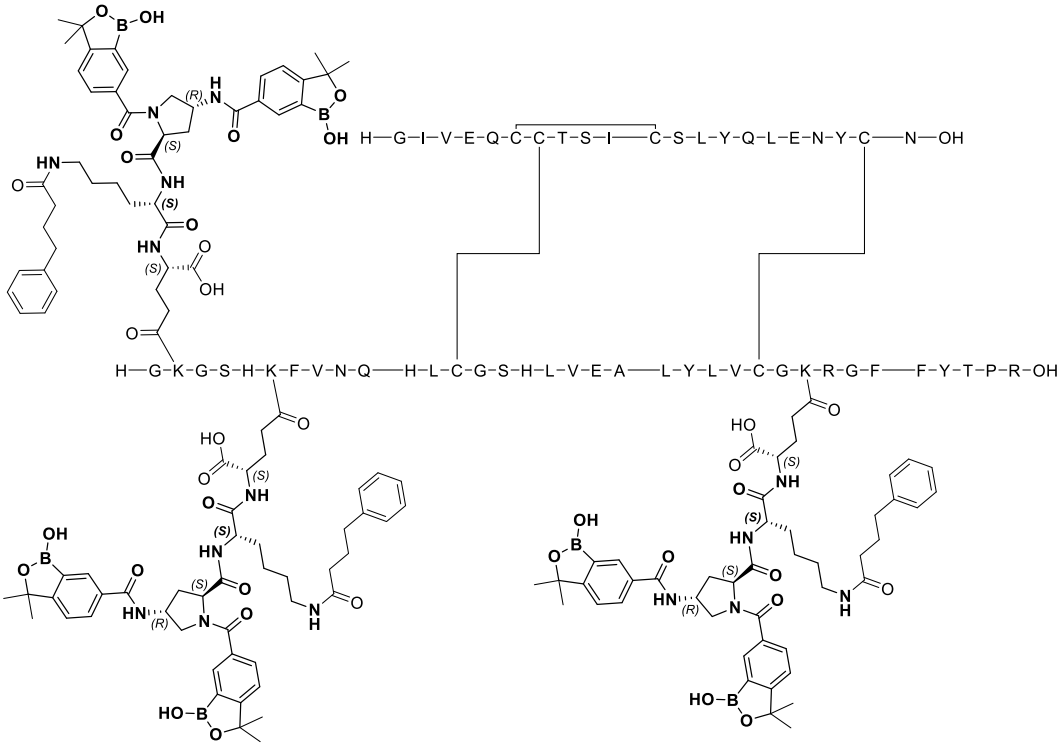
Ejemplo 50A:



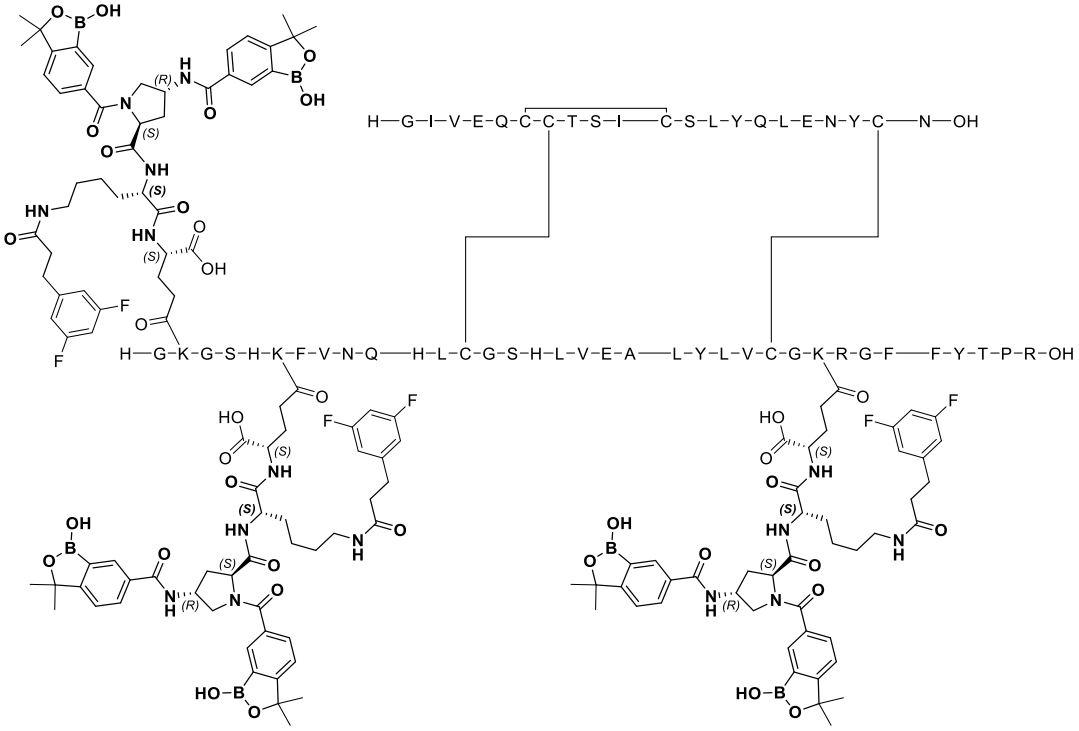
Ejemplo 51A:



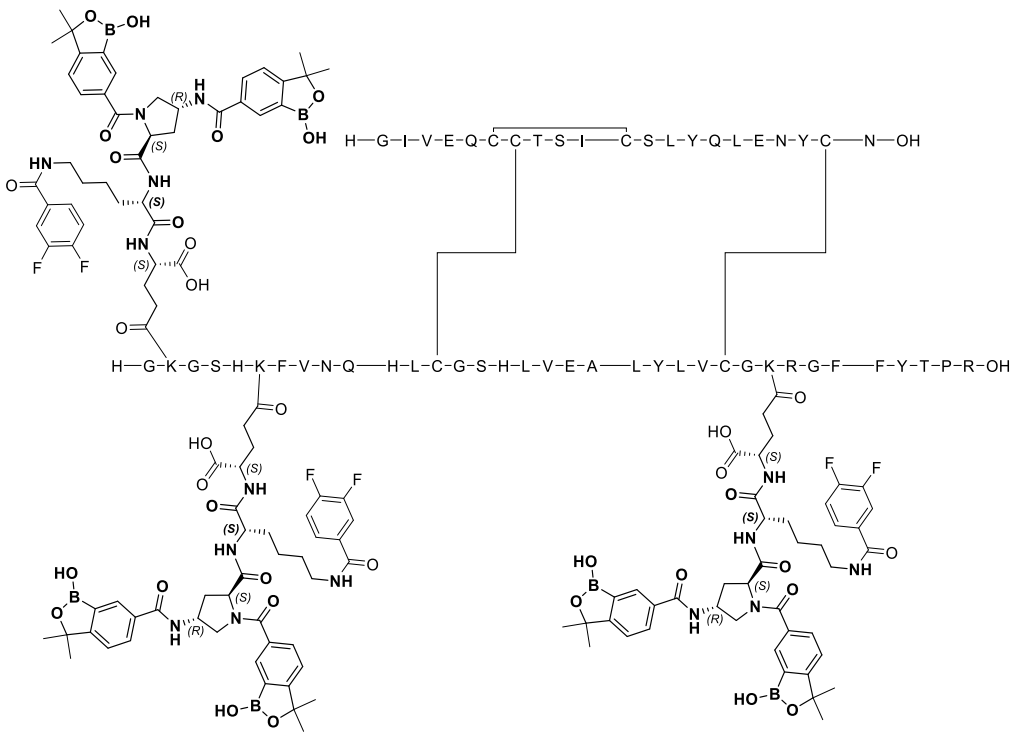
Ejemplo 52A:



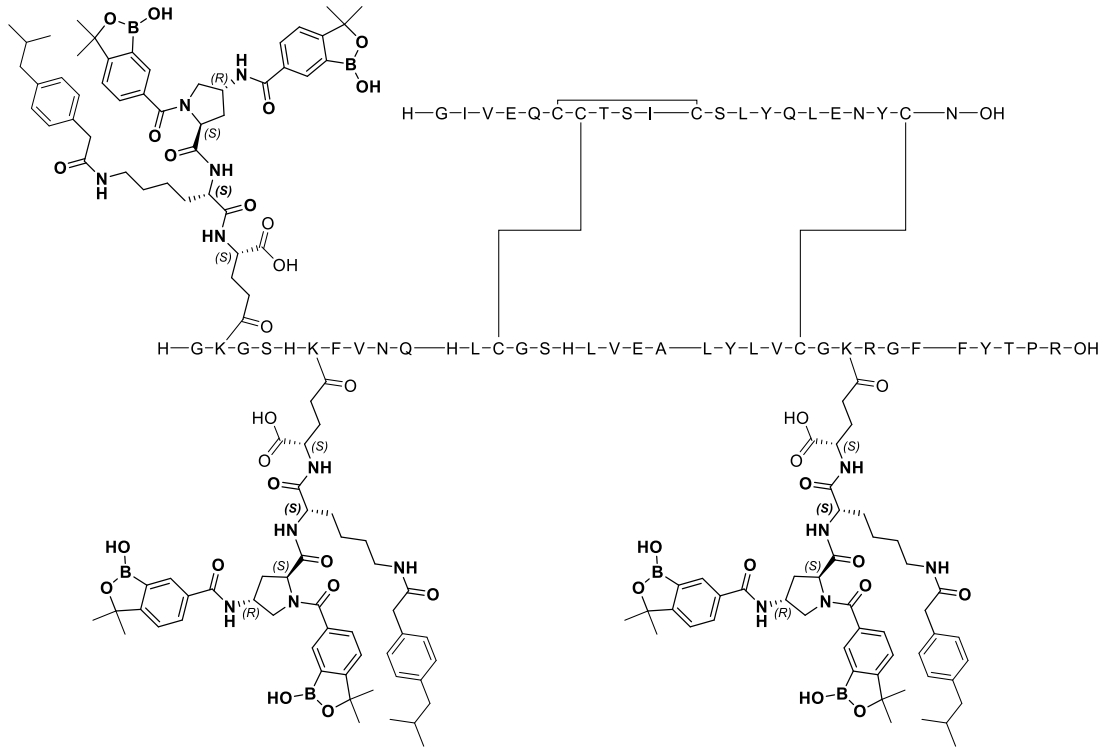
Ejemplo 53A:



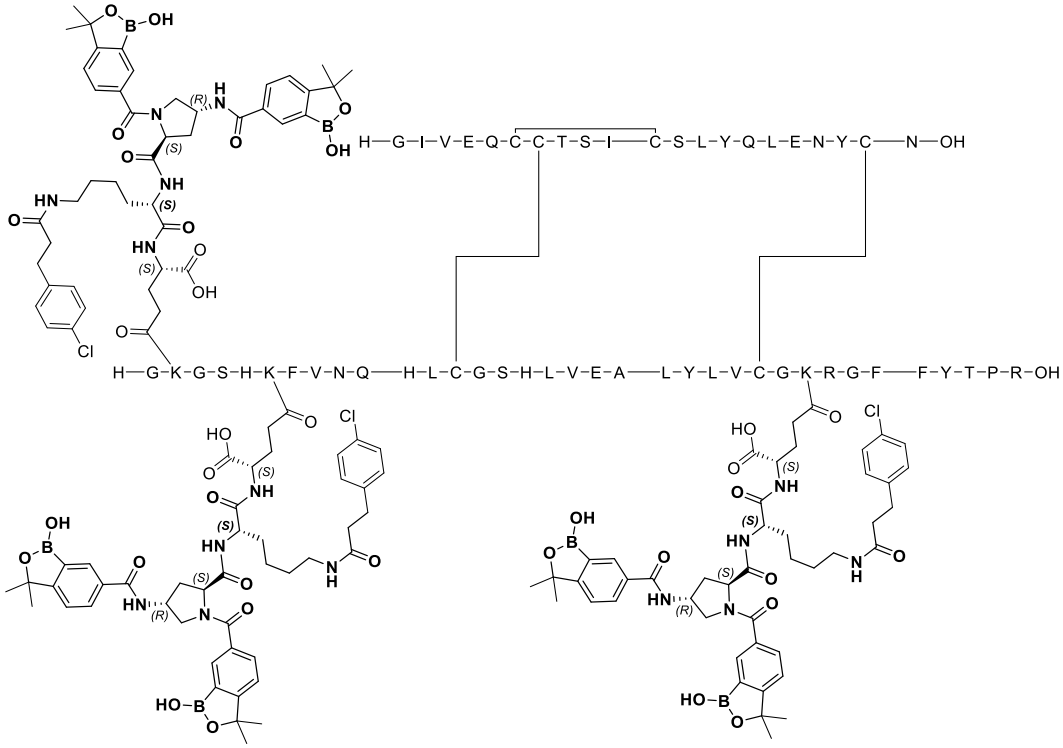
Ejemplo 54A:



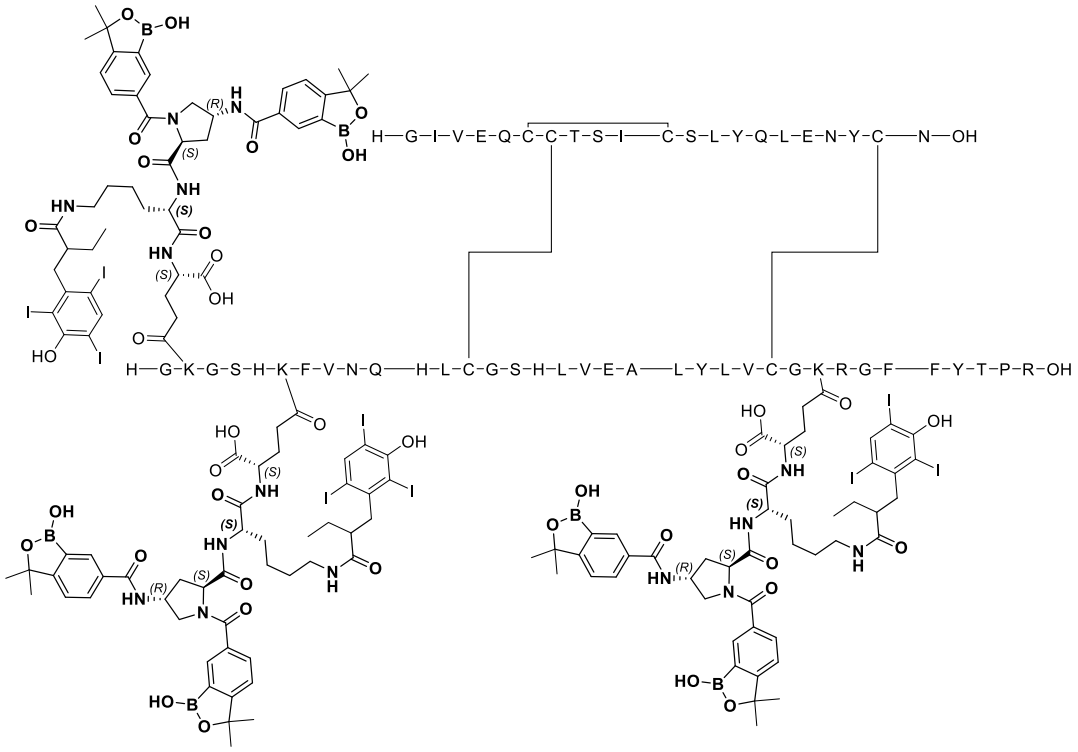
Ejemplo 55A:



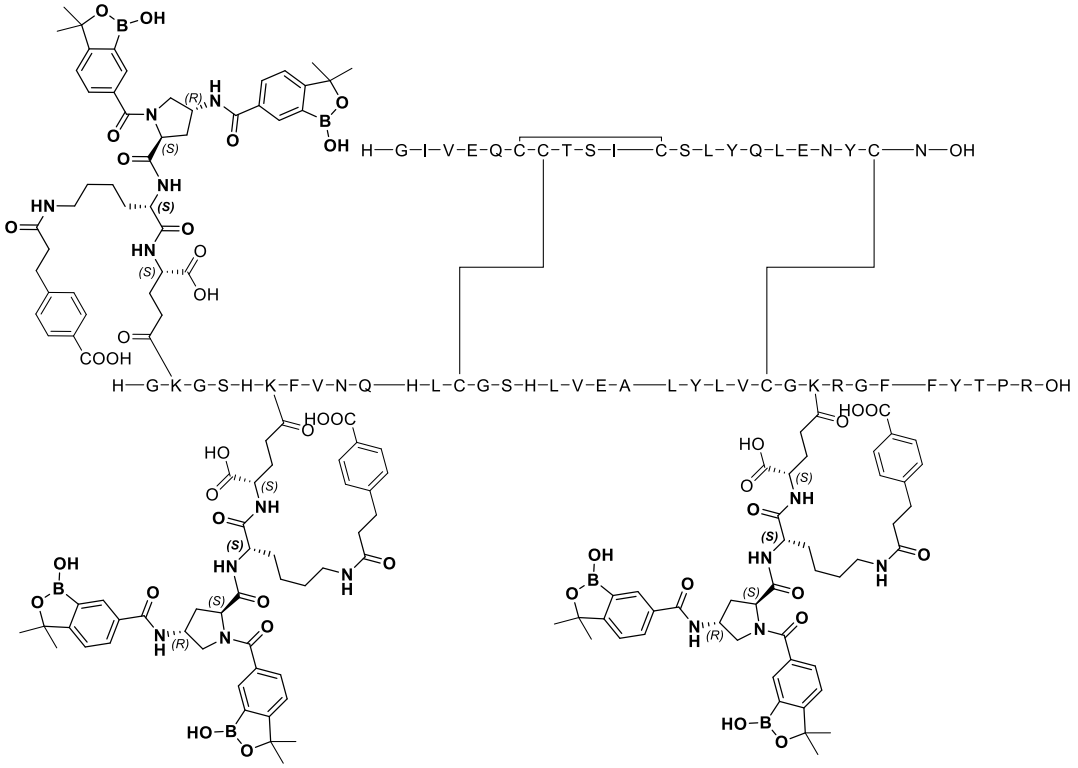
Ejemplo 56A:



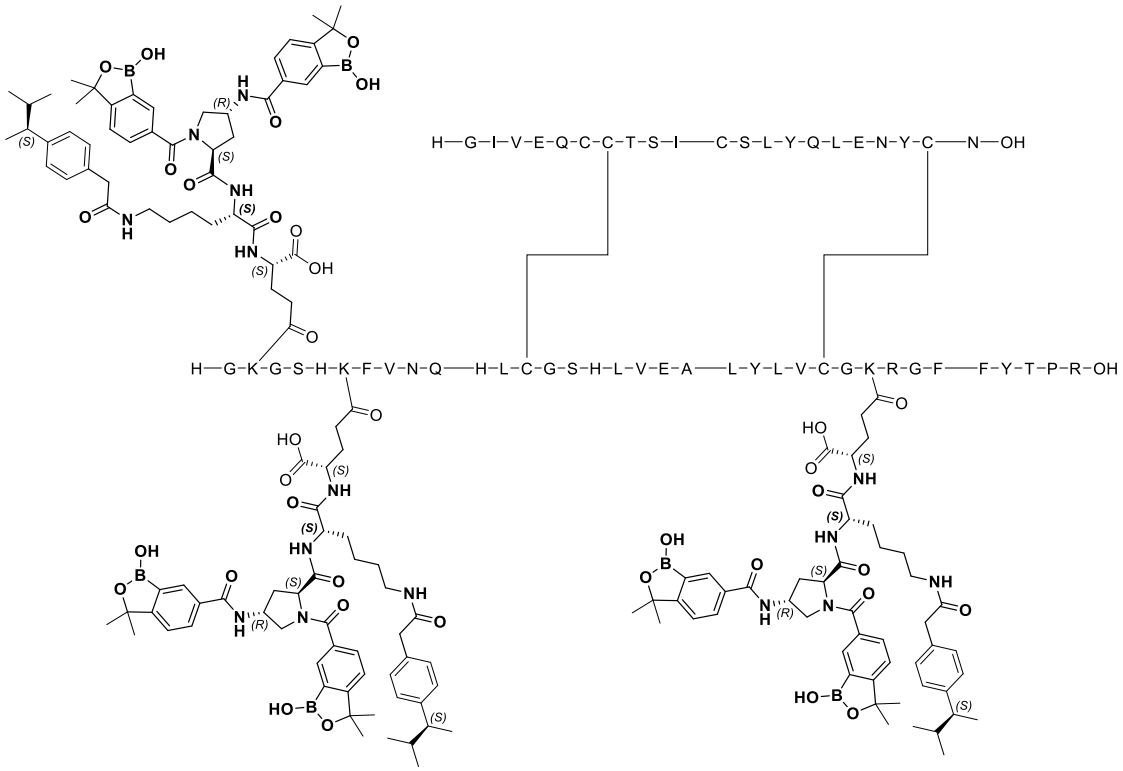
Ejemplo 57A:



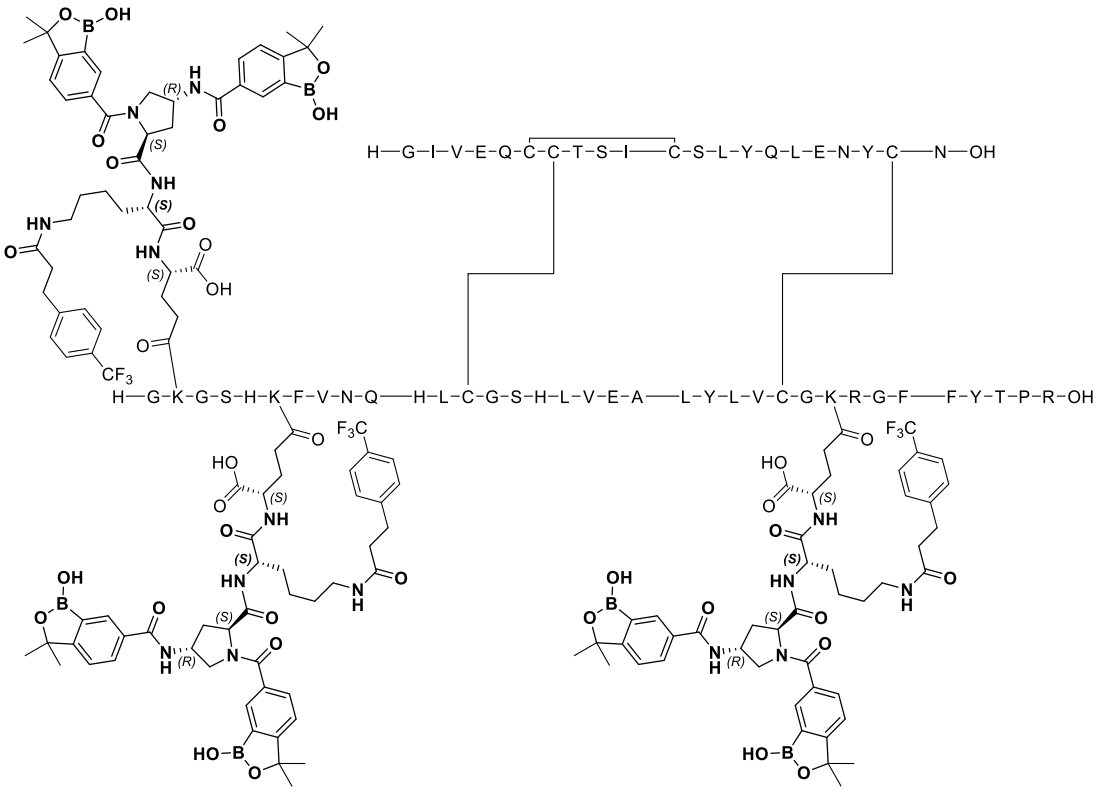
Ejemplo 58A:



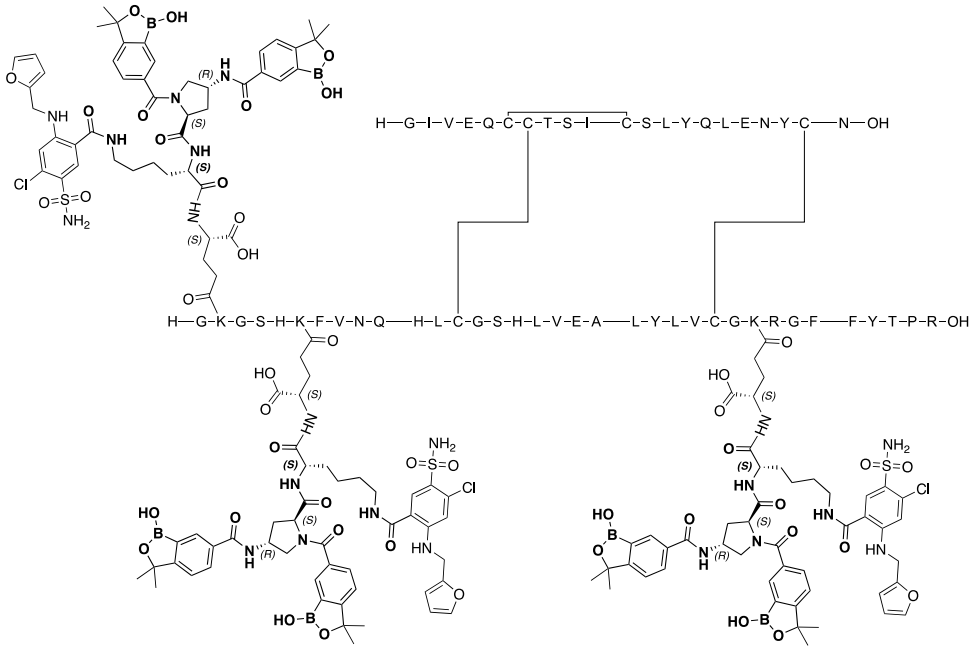
Ejemplo 59A:



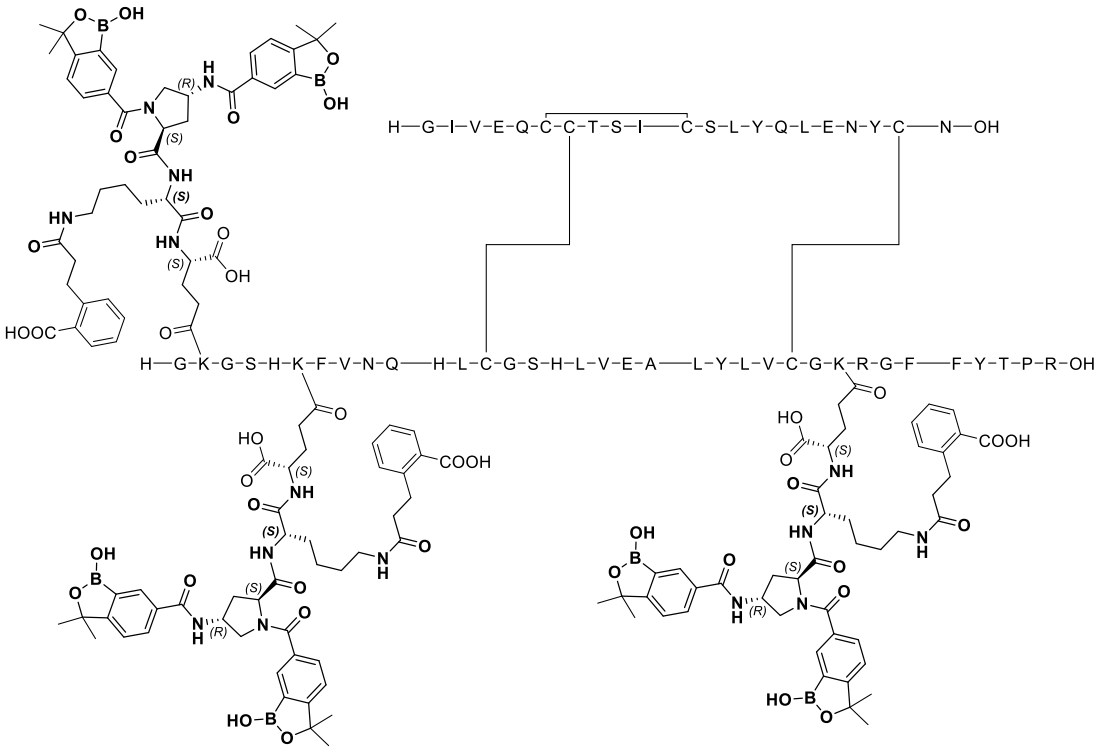
Ejemplo 60A:



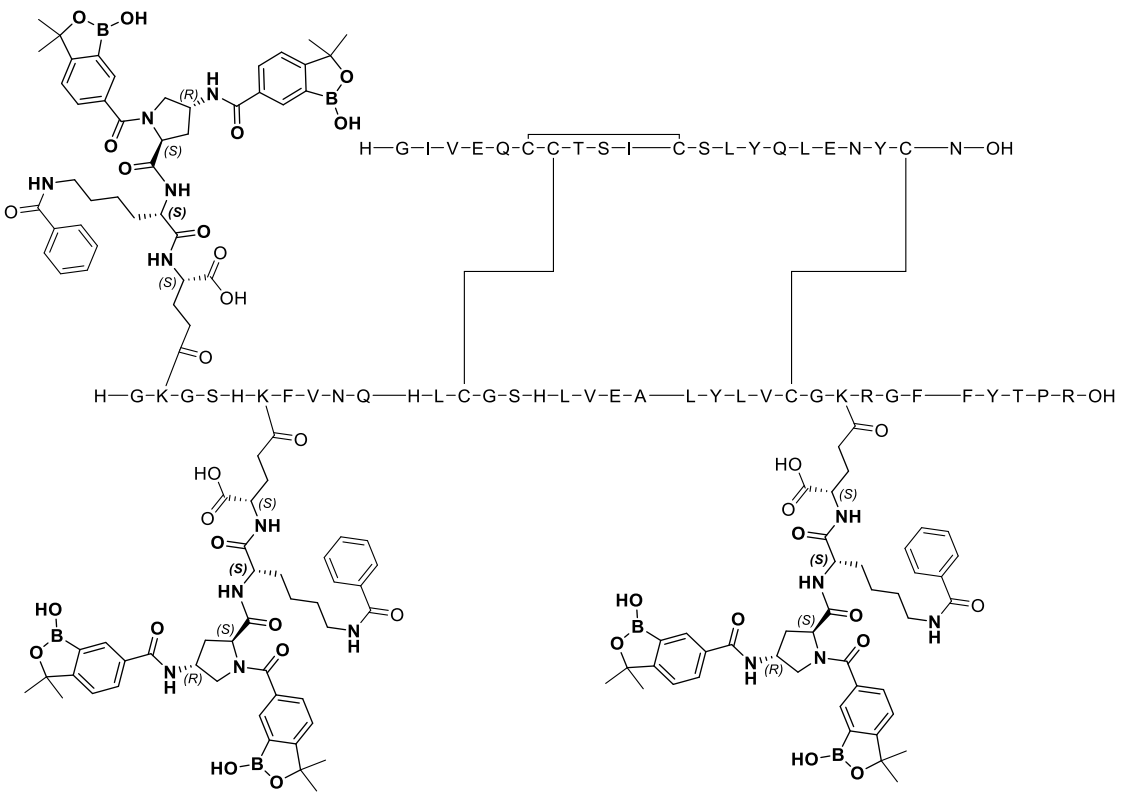
Ejemplo 61A:



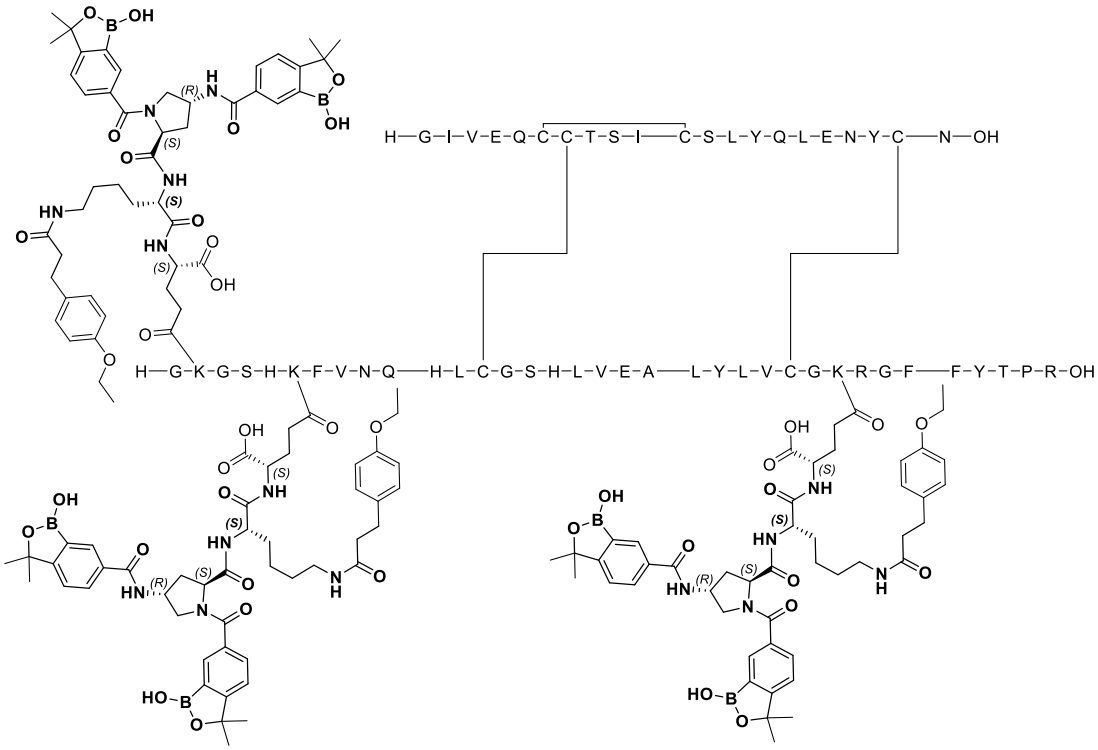
Ejemplo 62A:



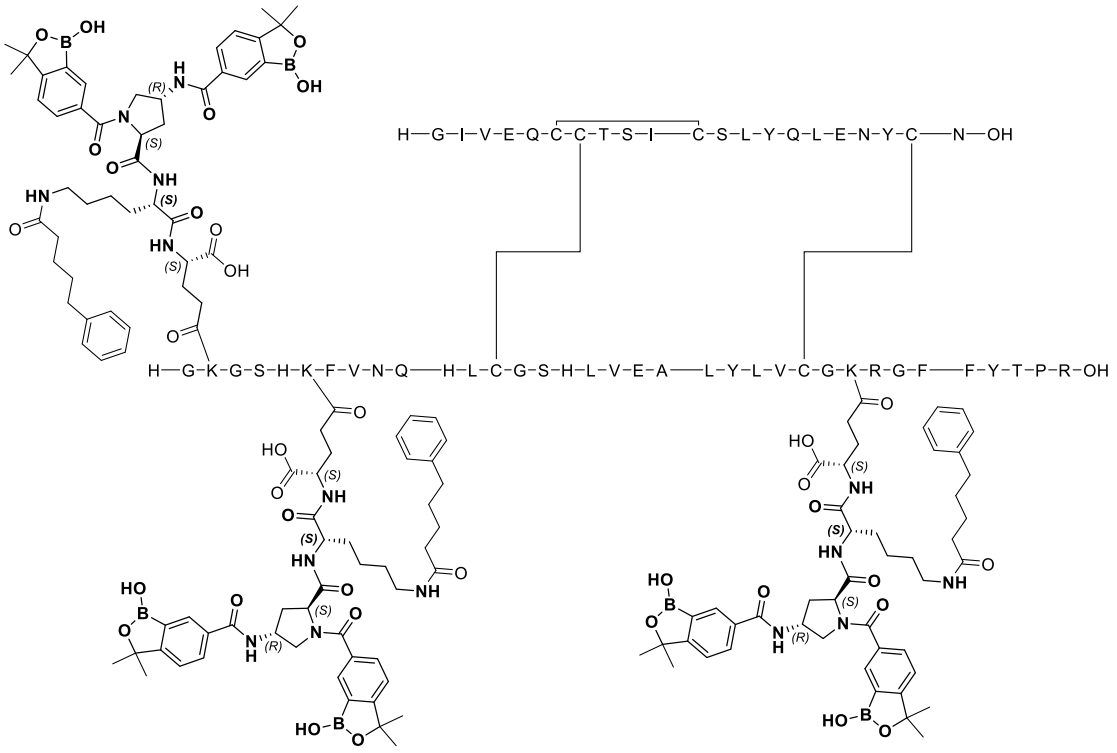
Ejemplo 63A:



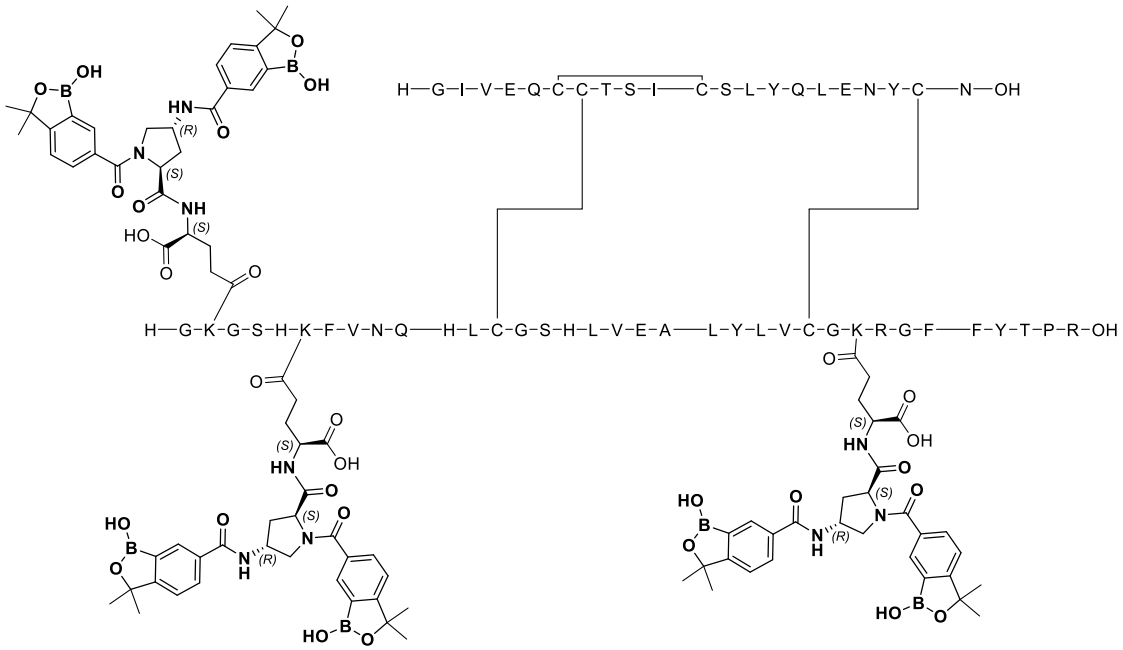
Ejemplo 64A:



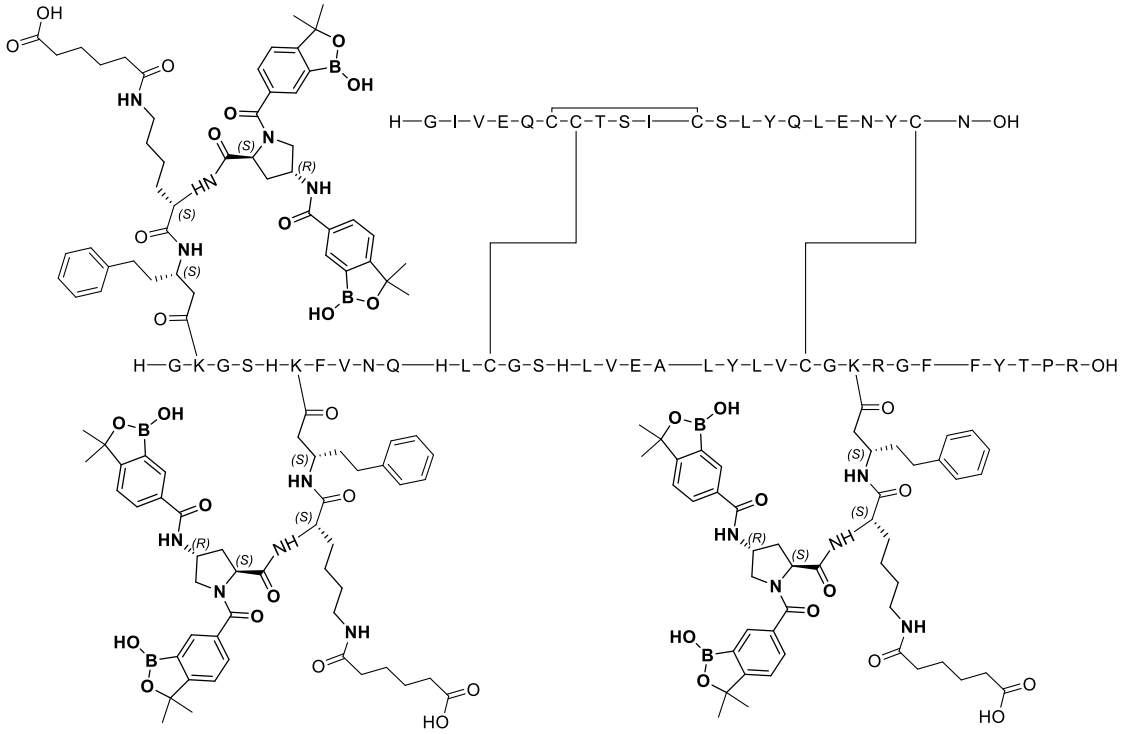
Ejemplo 65A:



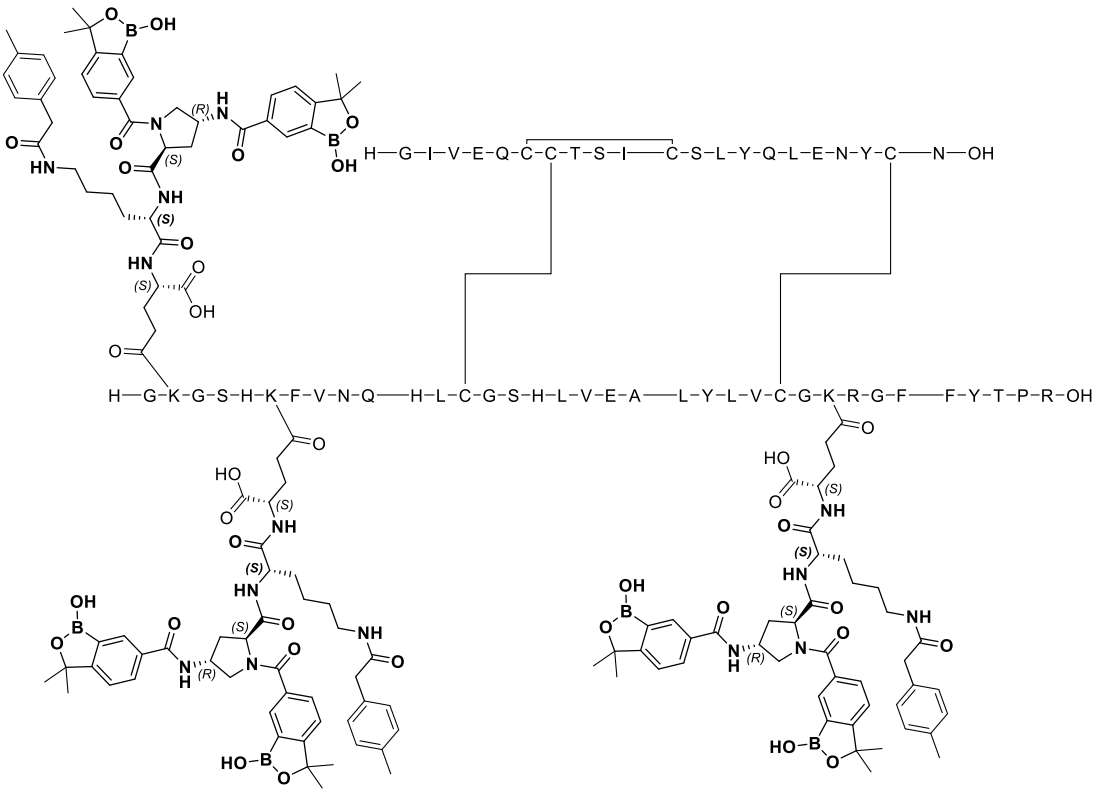
Ejemplo 66A:



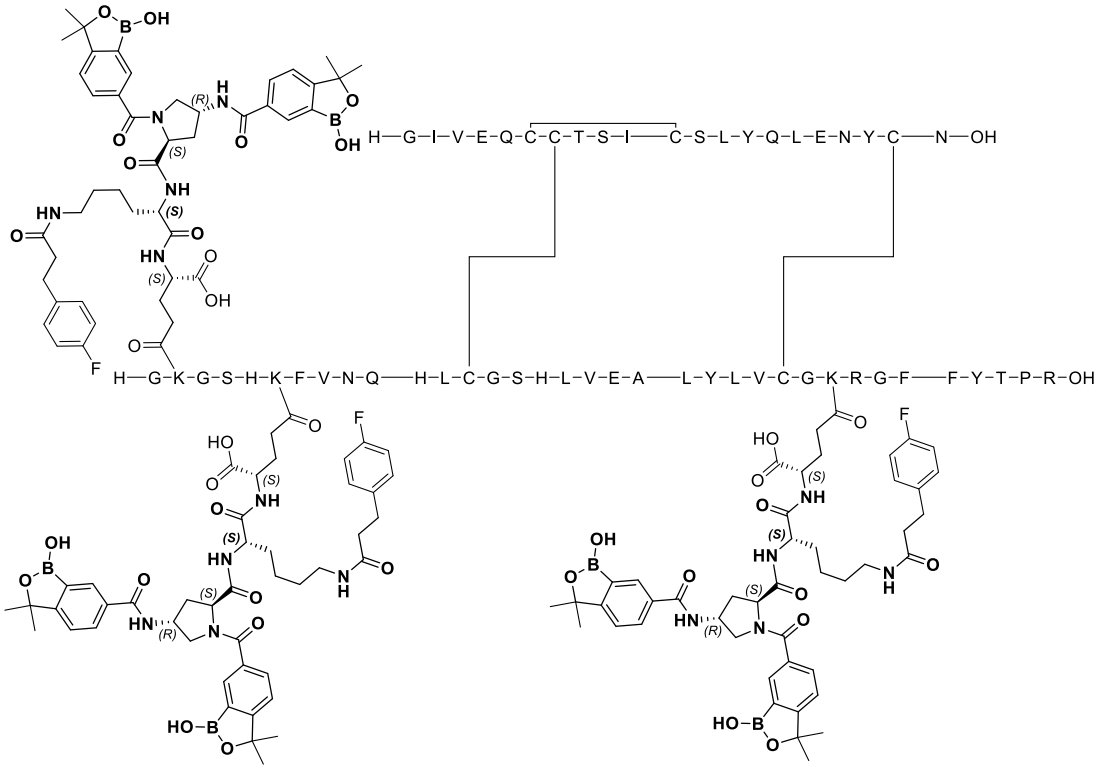
Ejemplo 67A:



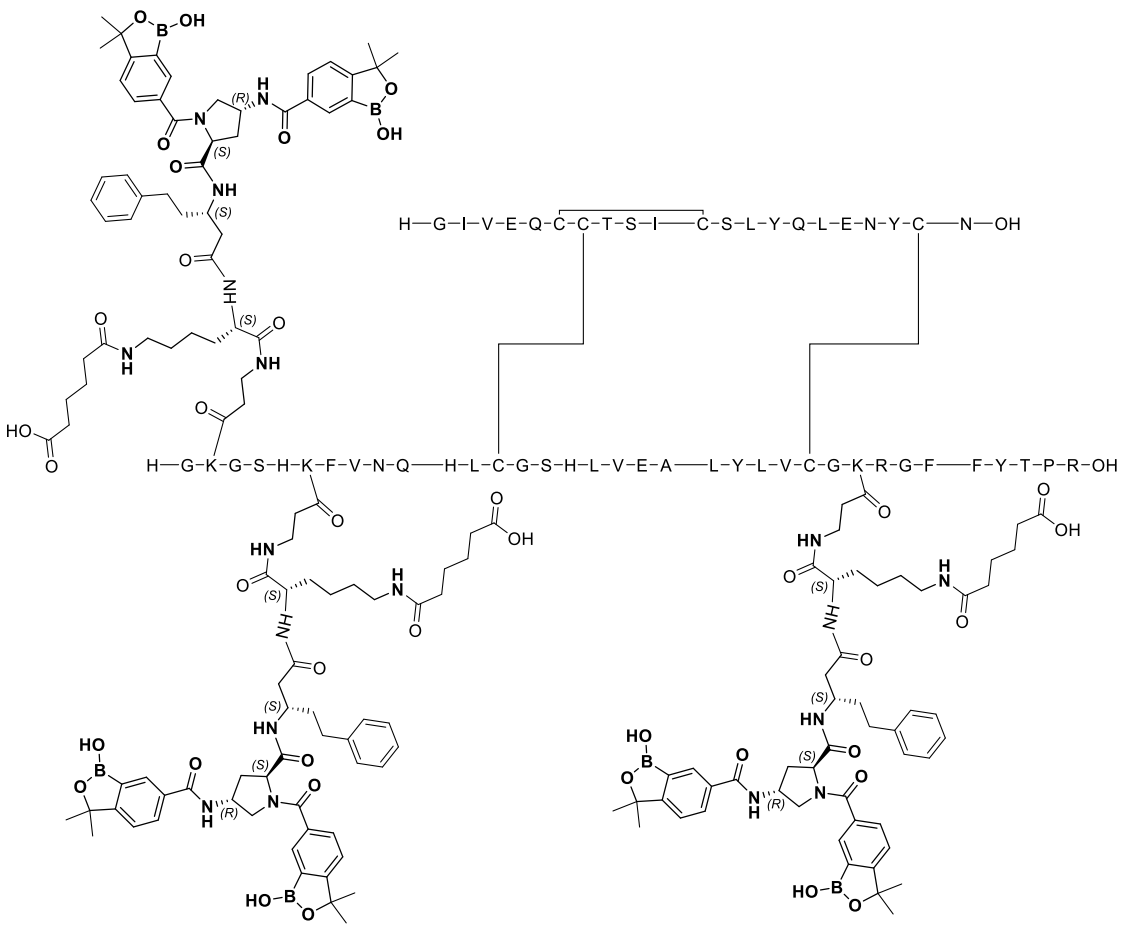
Ejemplo 68A:



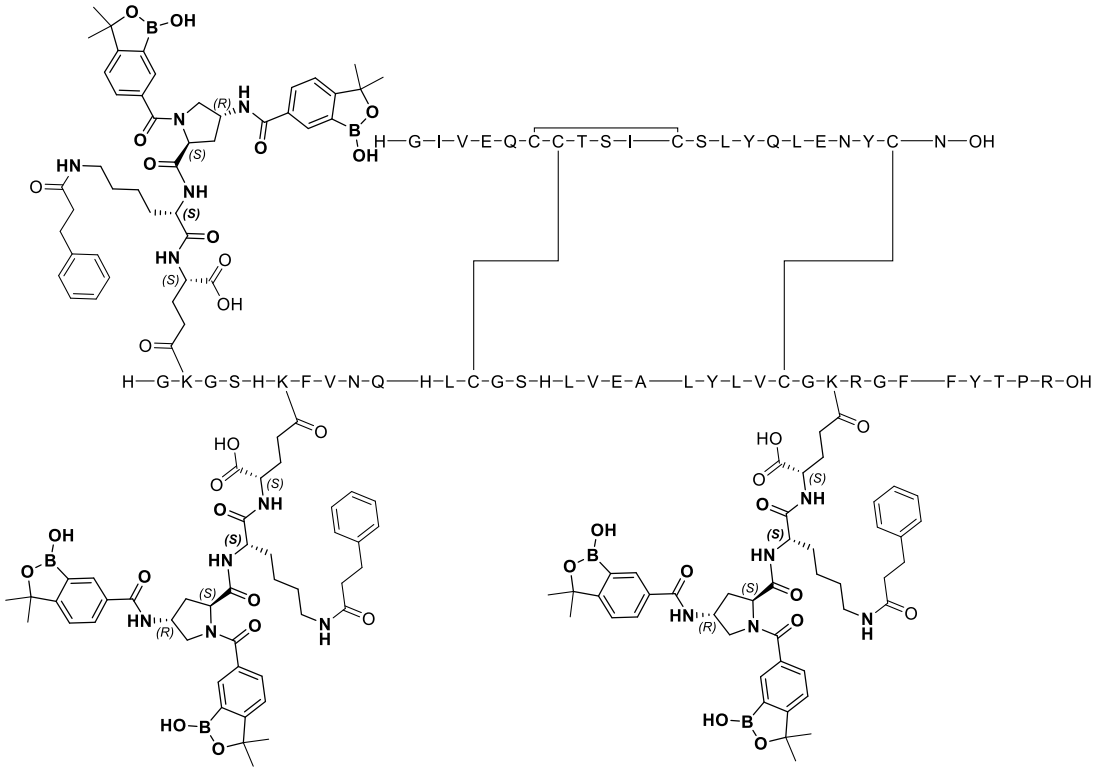
Ejemplo 69A:



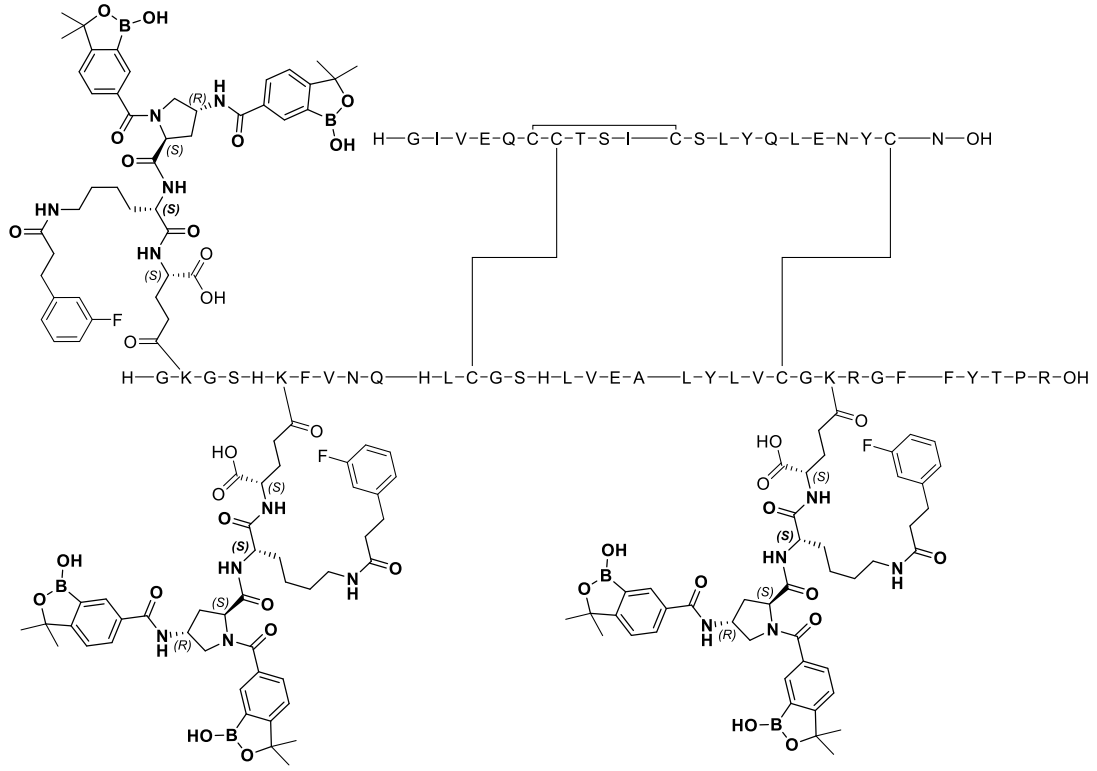
Ejemplo 70A:


H—G—I—V—E—Q—C—C—T—S—I—C—S—L—Y—Q—L—E—N—Y—C—N—OH
H—G—K—G—S—H—K—F—V—N—Q—H—L—C—G—S—H—L—V—E—A—L—Y—L—V—C—G—K—R—G—F—F—Y—T—P—R—OH

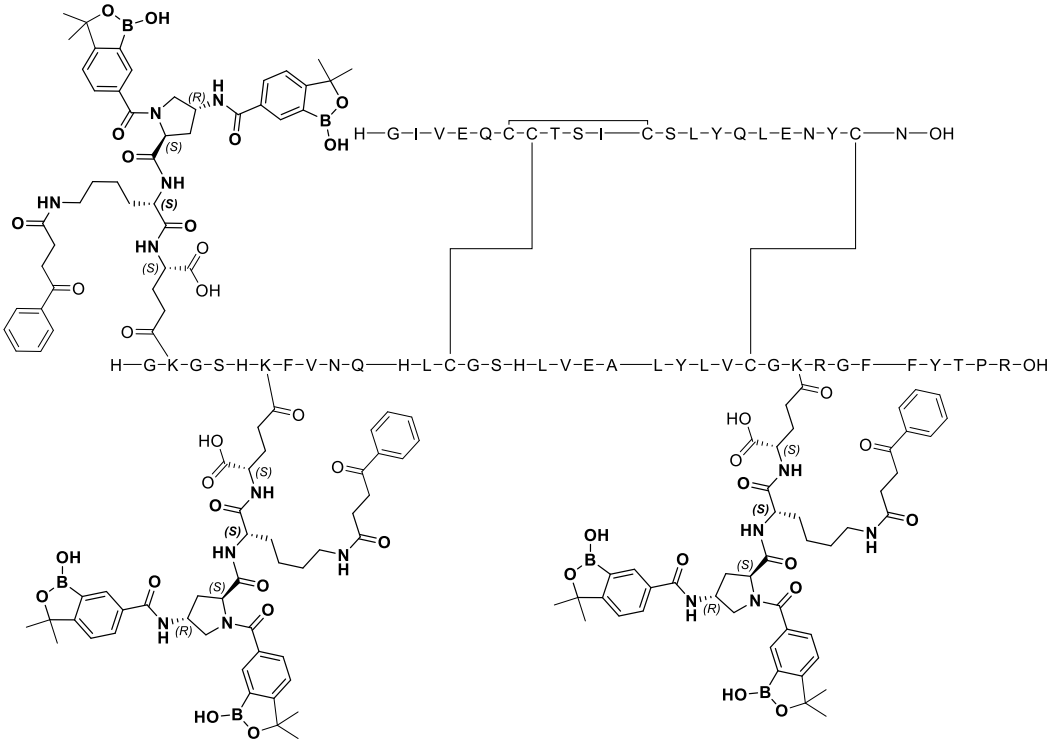
Ejemplo 71A:



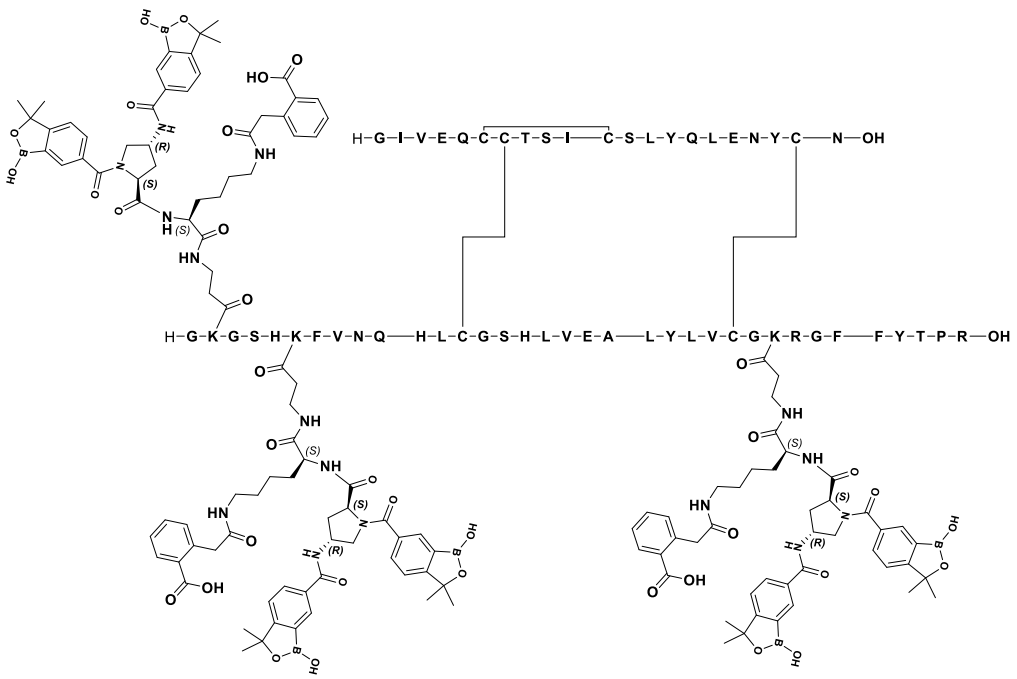
Ejemplo 72A:



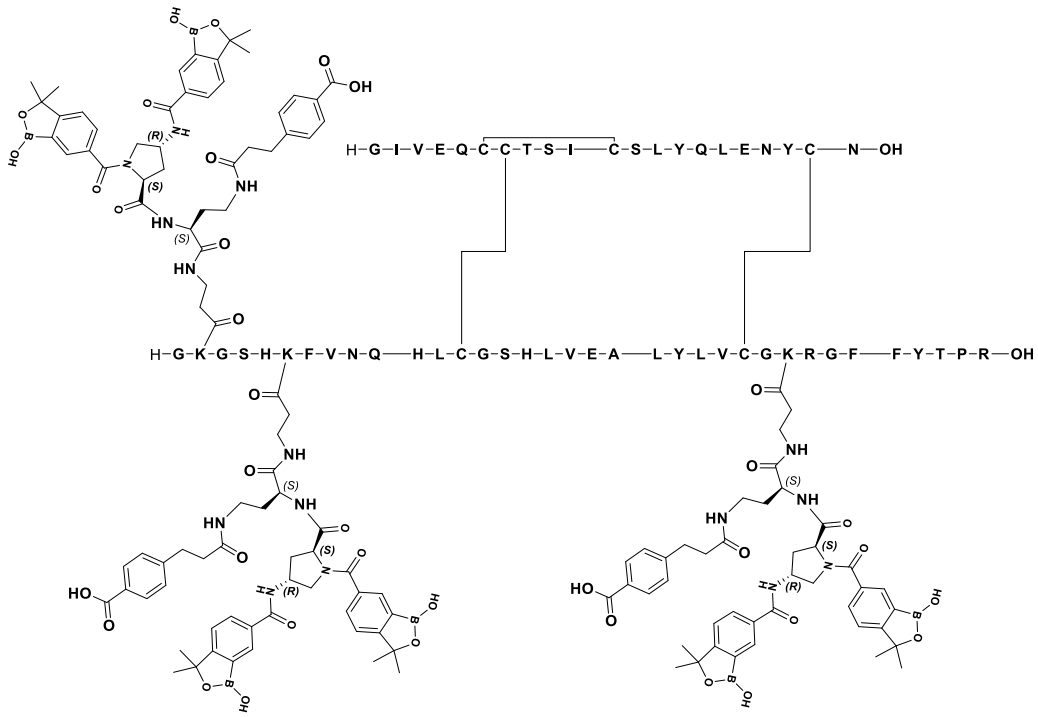
Ejemplo 73A:



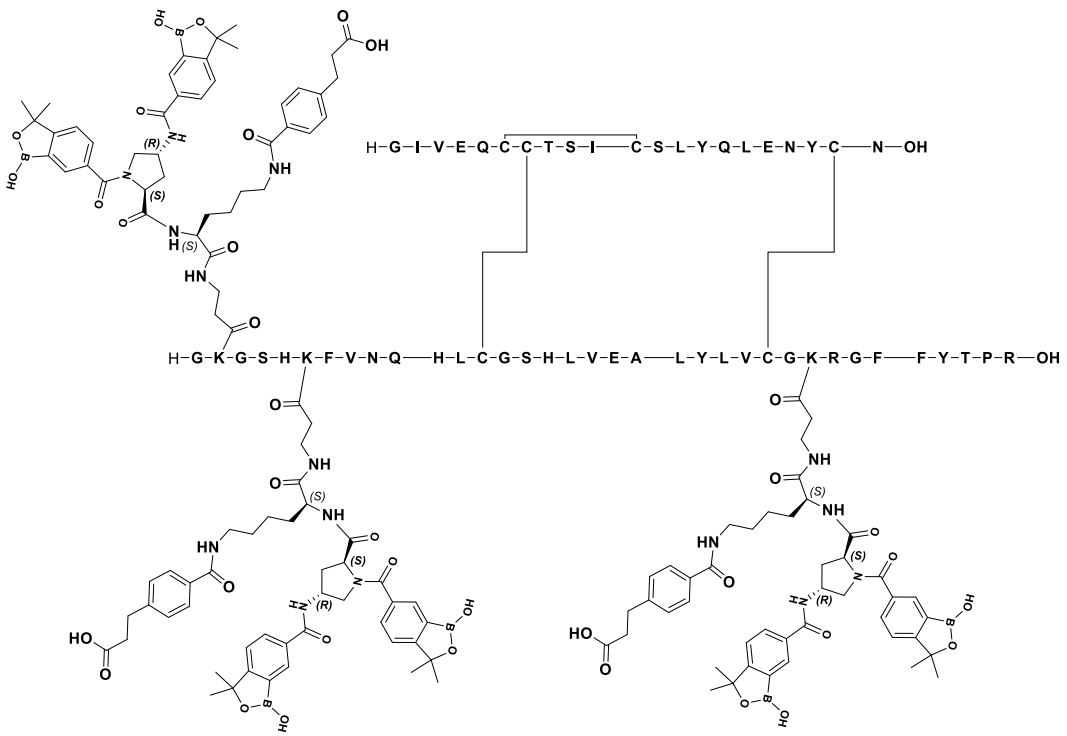
Ejemplo 74A:



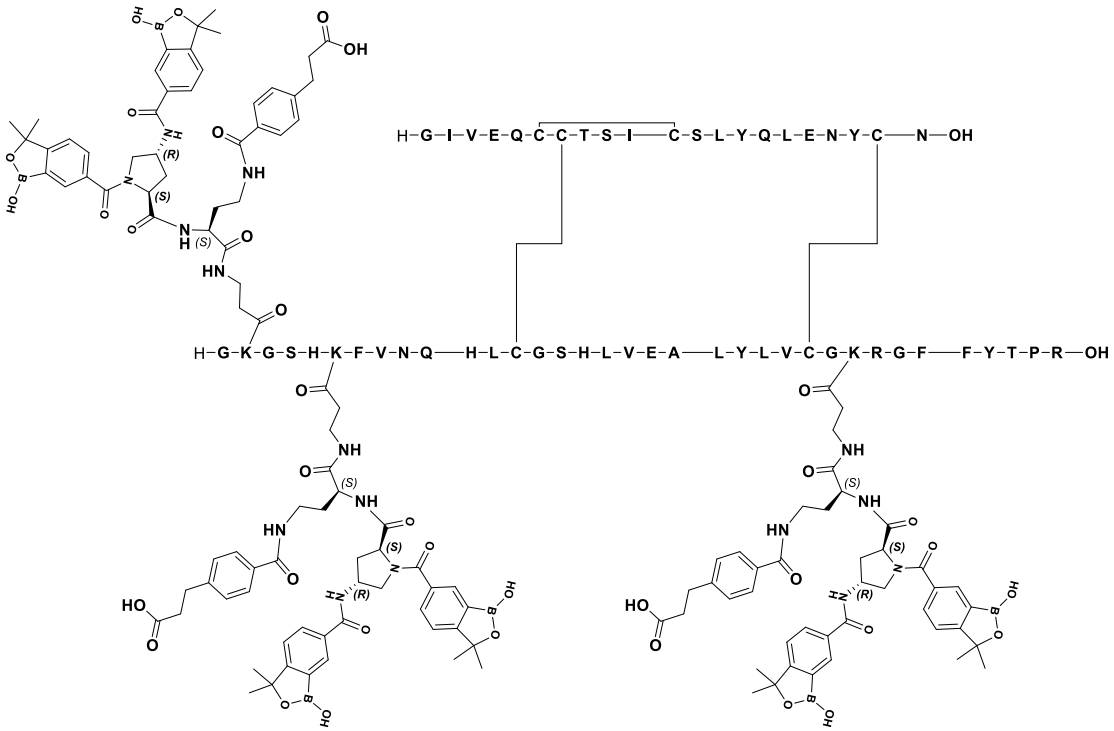
Ejemplo 75A:



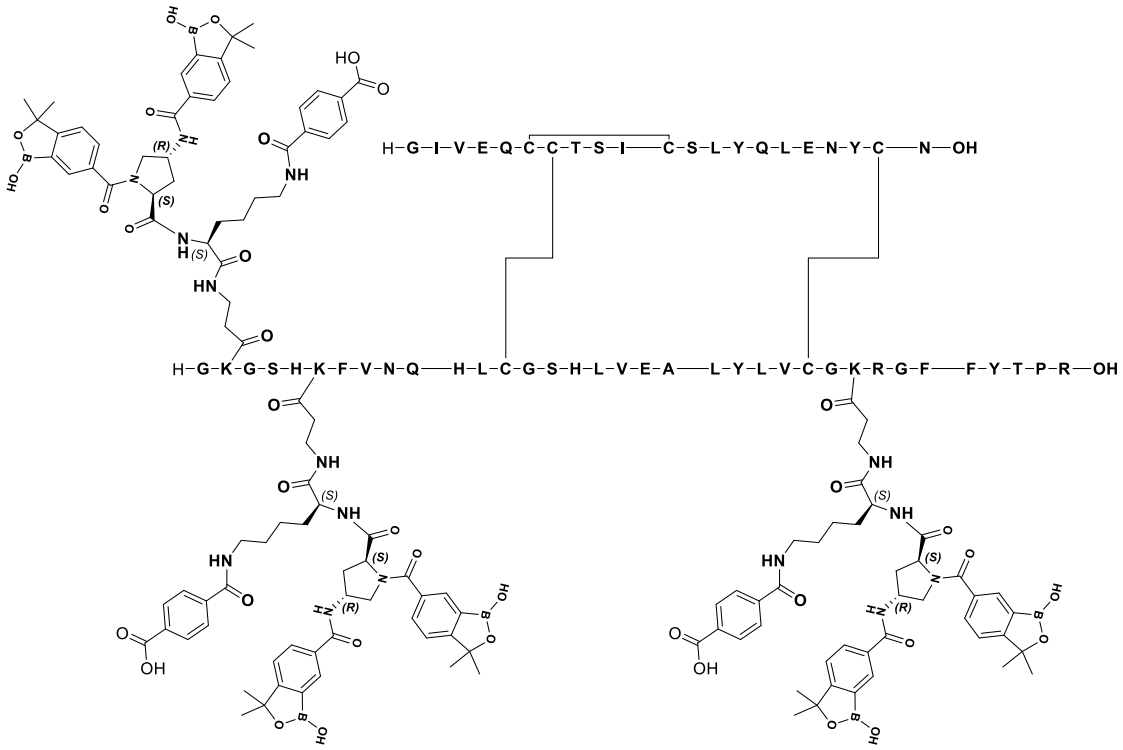
Ejemplo 76A:



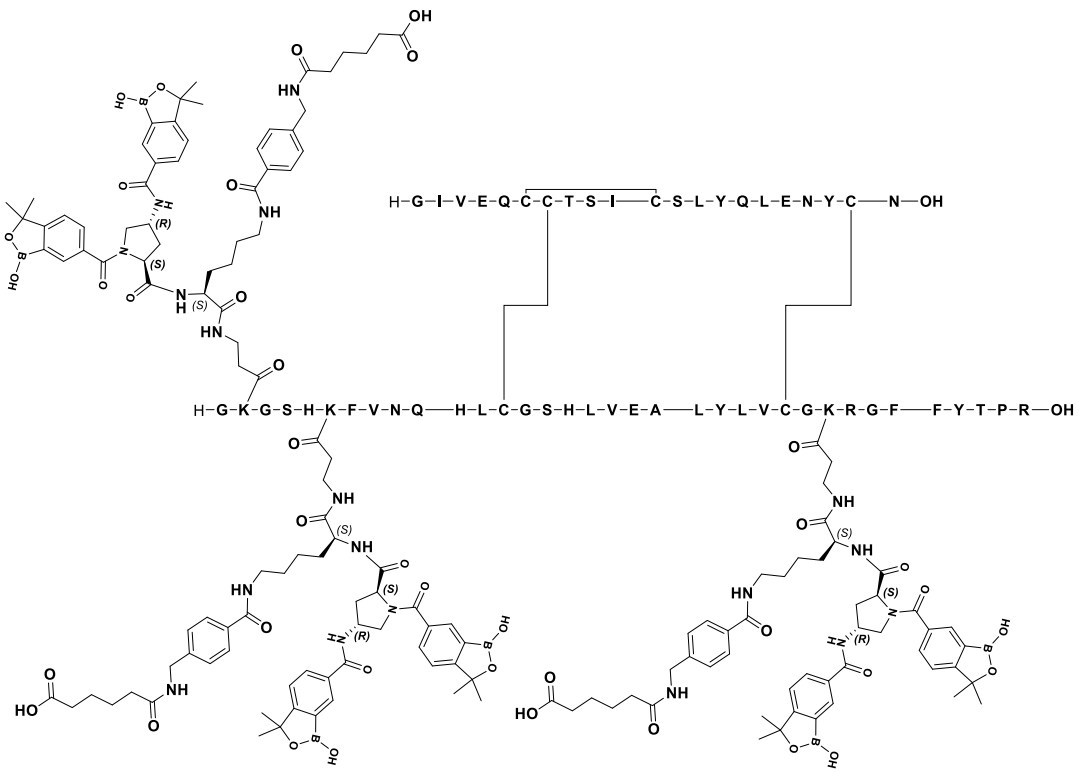
Ejemplo 77A:



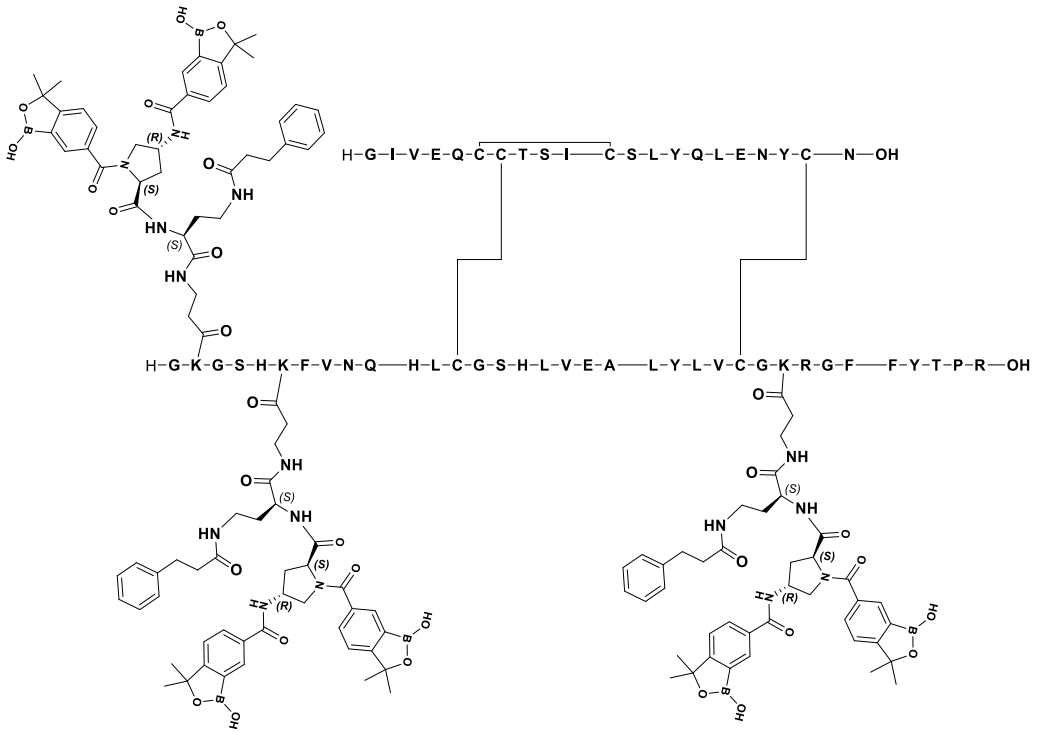
Ejemplo 78A:



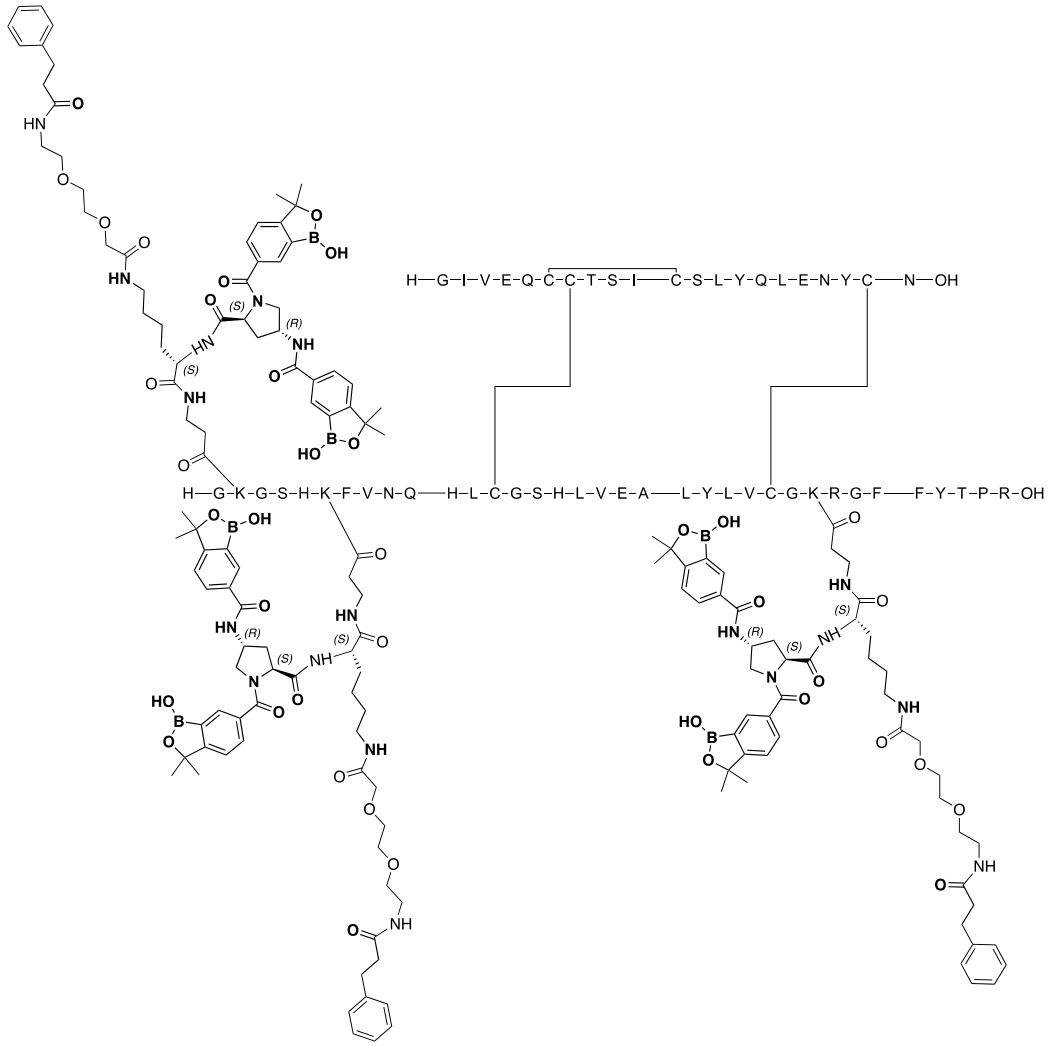
Ejemplo 79A:


H-G-I-V-E-Q-C-C-T-S-I-C-S-L-Y-Q-L-E-N-Y-C-N-OH
H-G-K-G-S-H-K-F-V-N-Q-H-L-C-G-S-H-L-V-E-A-L-Y-L-V-C-G-K-R-G-F-F-Y-T-P-R-OH

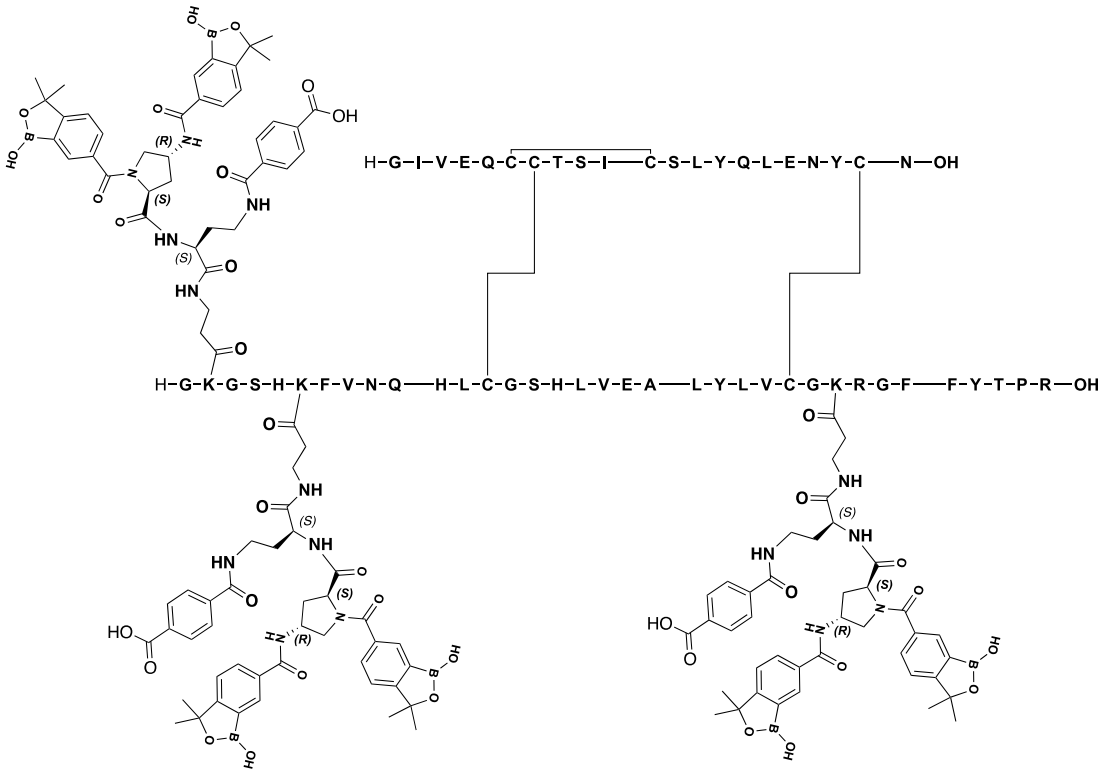
Ejemplo 80A:


H-G-I-V-E-Q-C-C-T-S-I-C-S-L-Y-Q-L-E-N-Y-C-N-OH
H-G-K-G-S-H-K-F-V-N-Q-H-L-C-G-S-H-L-V-E-A-L-Y-L-V-C-G-K-R-G-F-F-Y-T-P-R-OH

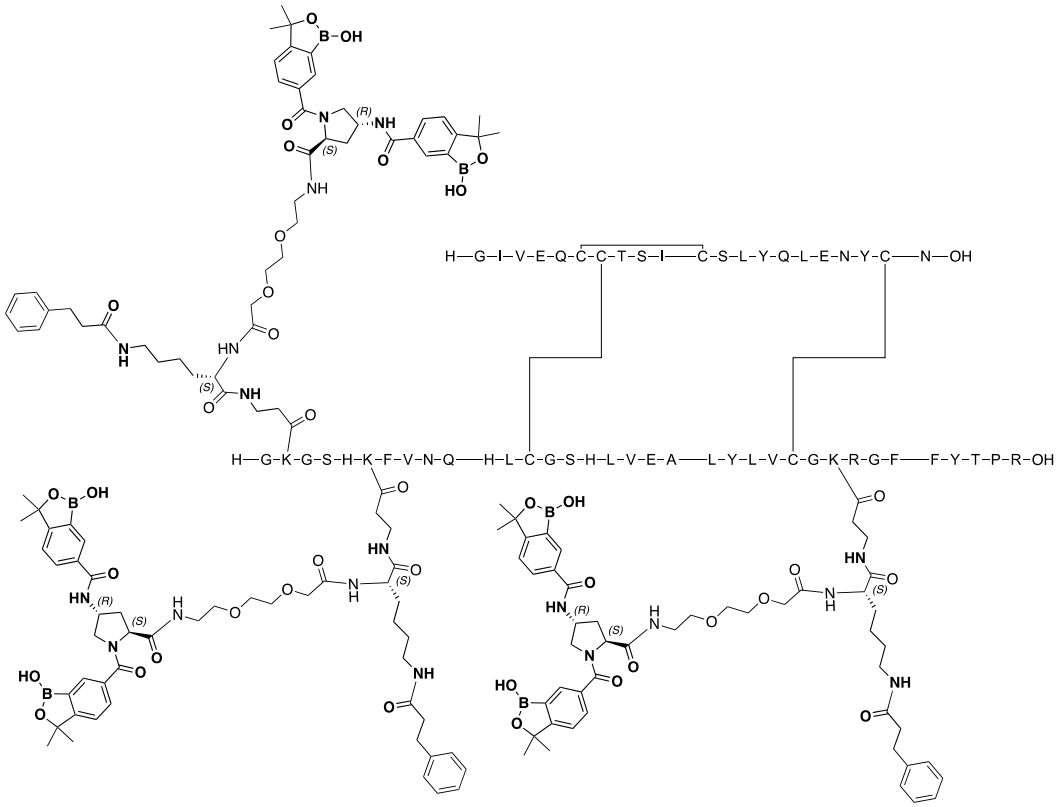
Ejemplo 81A:



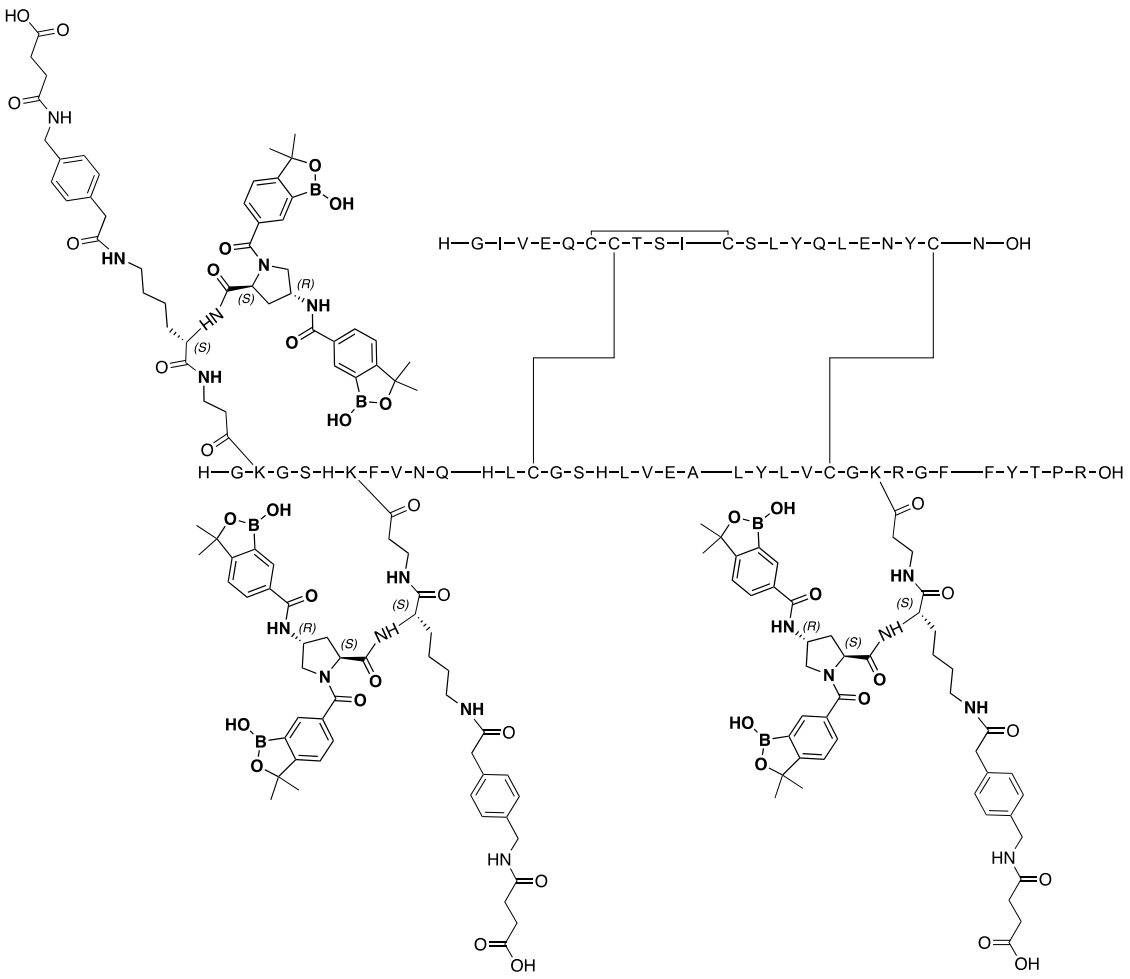
Ejemplo 82A:


H-G-I-V-E-Q-C-C-T-S-I—C-S-L-Y-Q-L-E-N-Y-C—N—OH
H-G-K-G-S-H-K-F-V-N-Q—H-L-C-G-S-H-L-V-E-A—L-Y-L-V-C-G-K-R-G-F—F-Y-T-P-R—OH

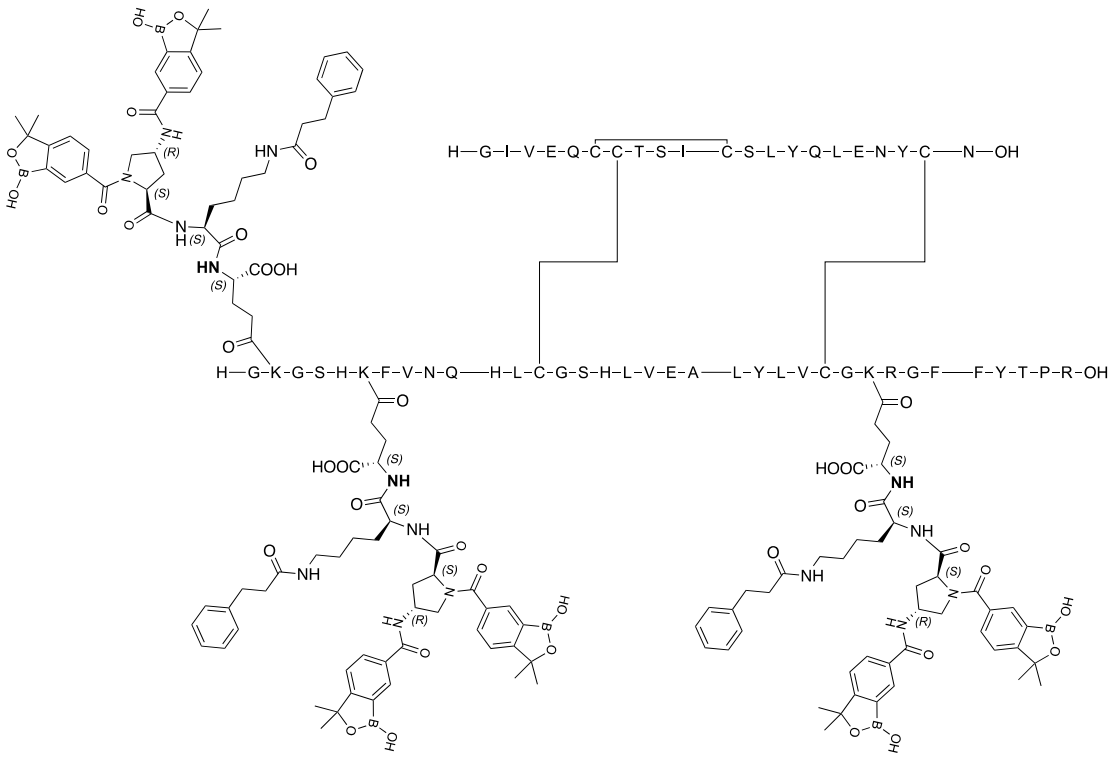
Ejemplo 83A:



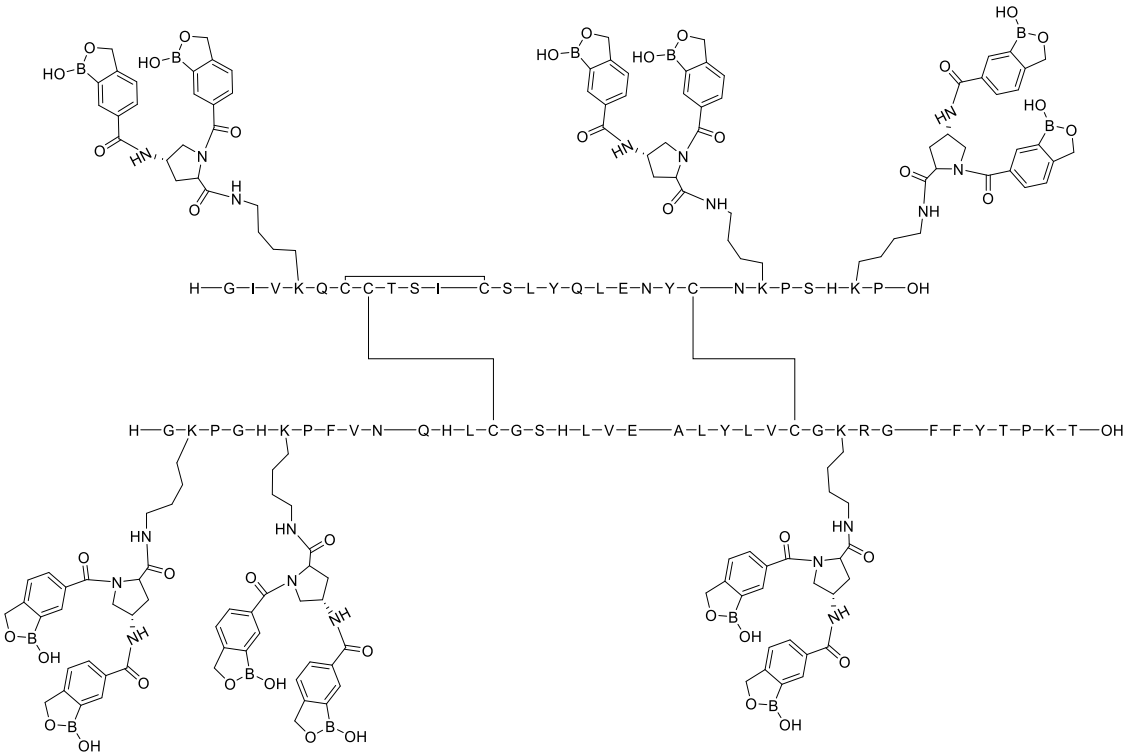
Ejemplo 84A:



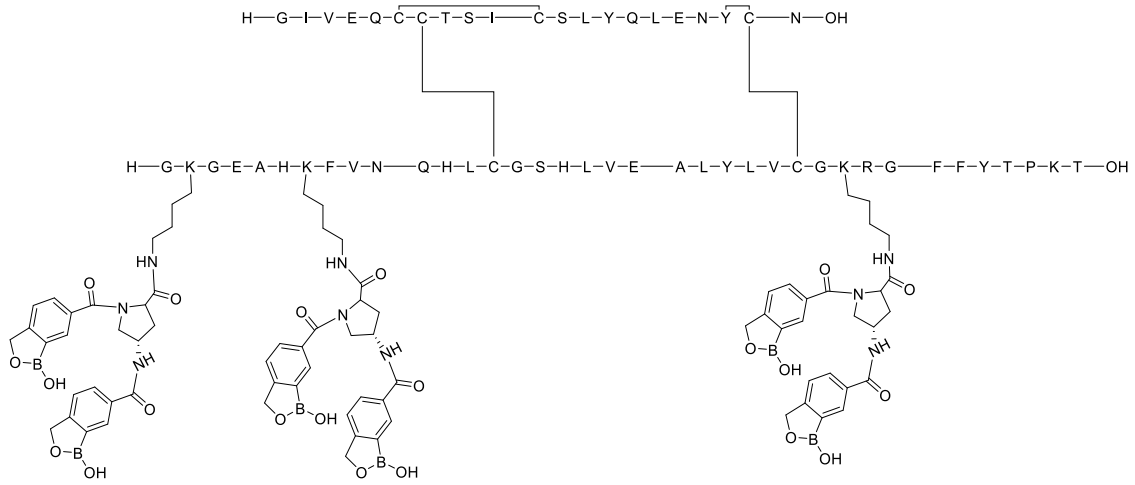
Ejemplo 85A:



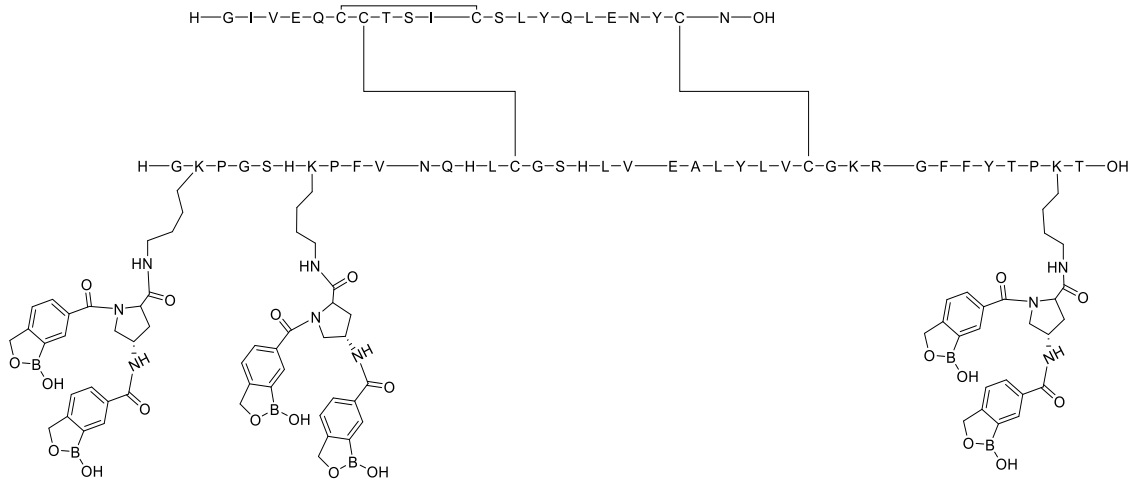
Ejemplo 1:



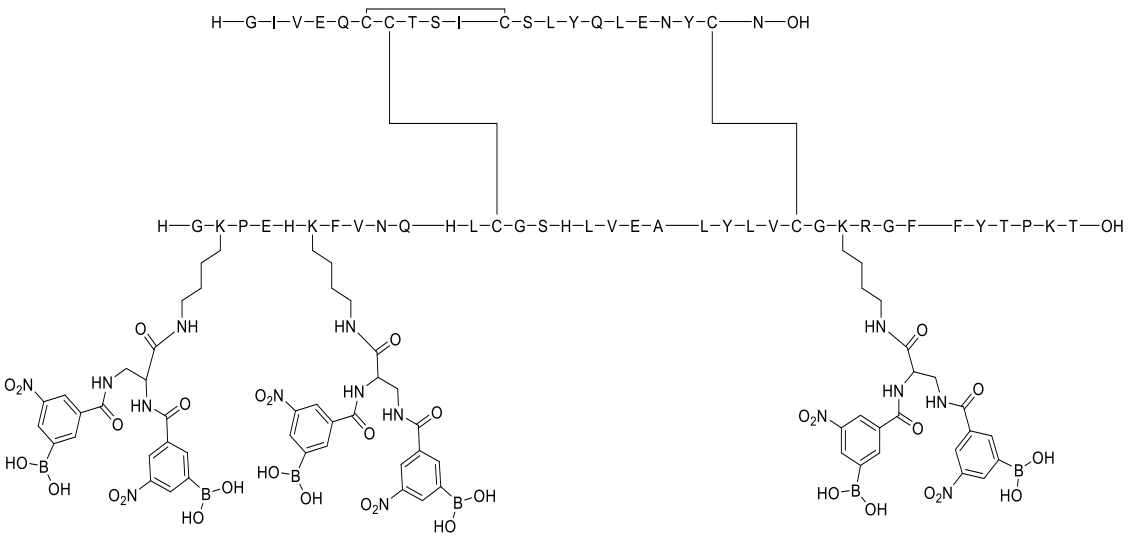
Ejemplo 2:



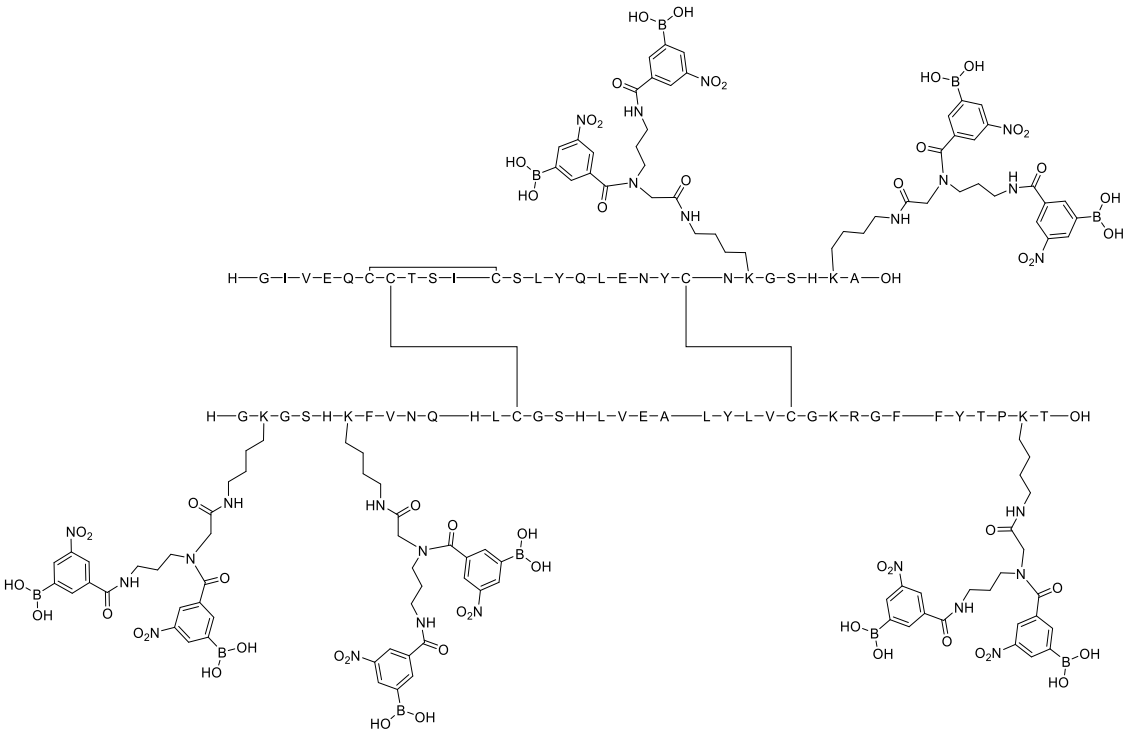
Ejemplo 3:



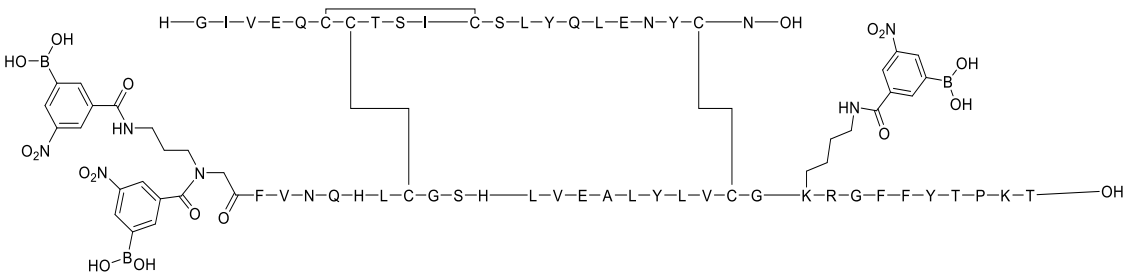
Ejemplo 4:



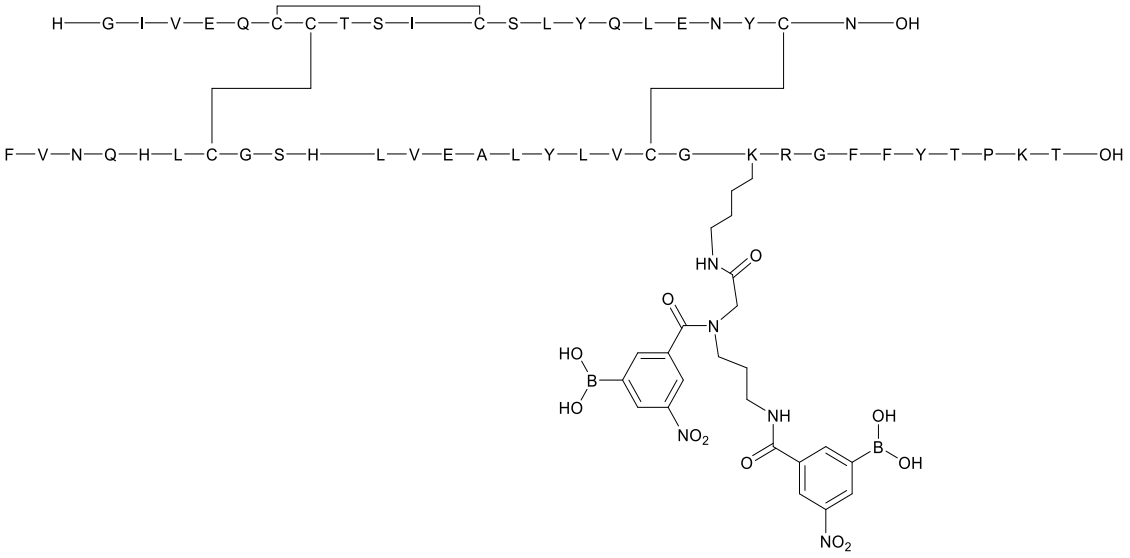
Ejemplo 5:



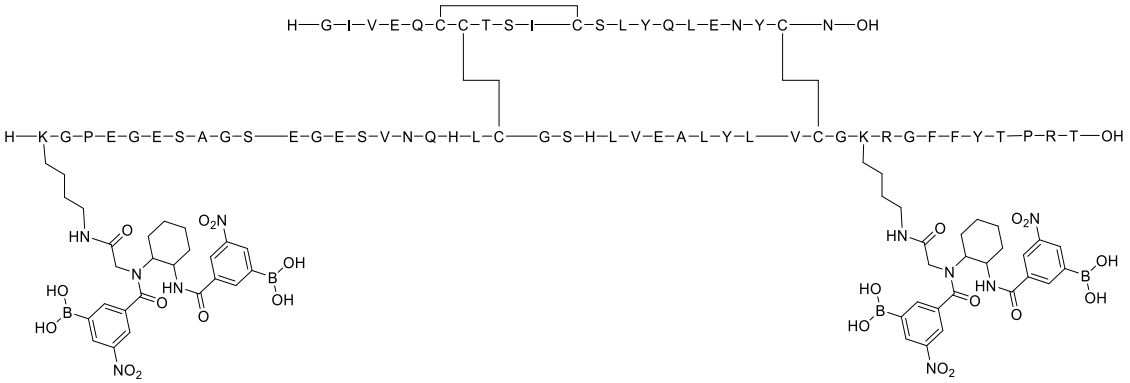
Ejemplo 6:



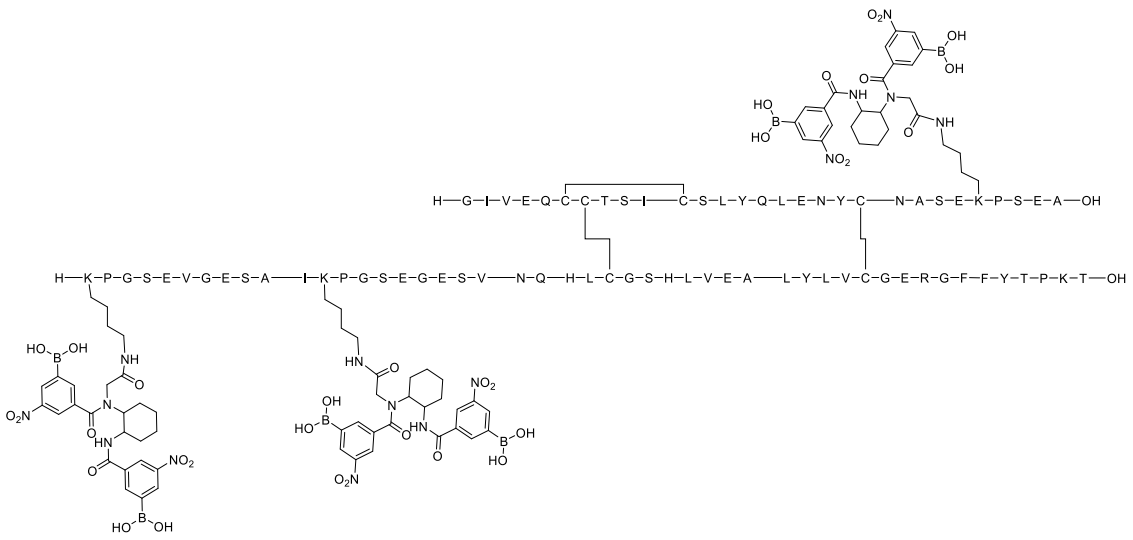
Ejemplo 7:



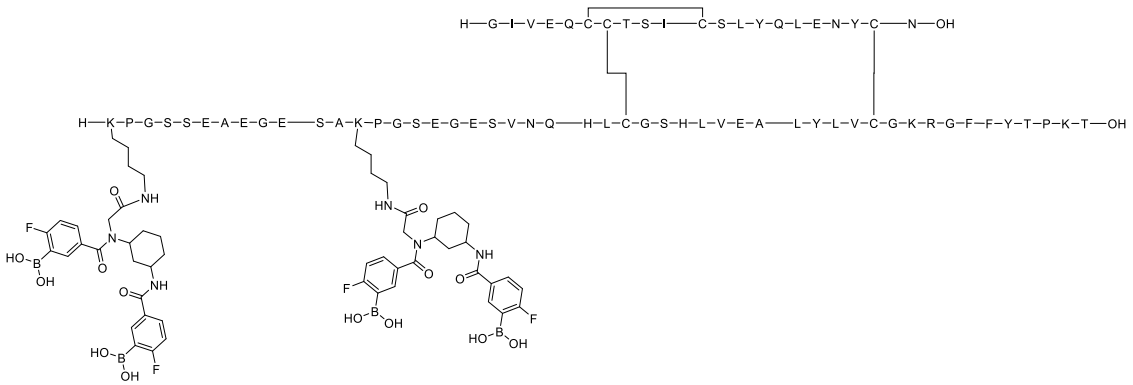
Ejemplo 8:



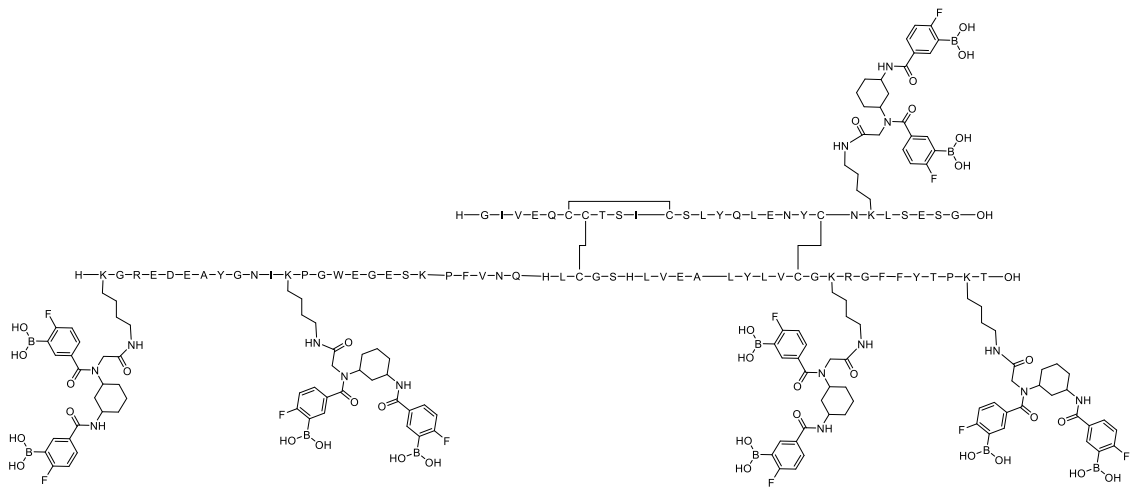
Ejemplo 9:



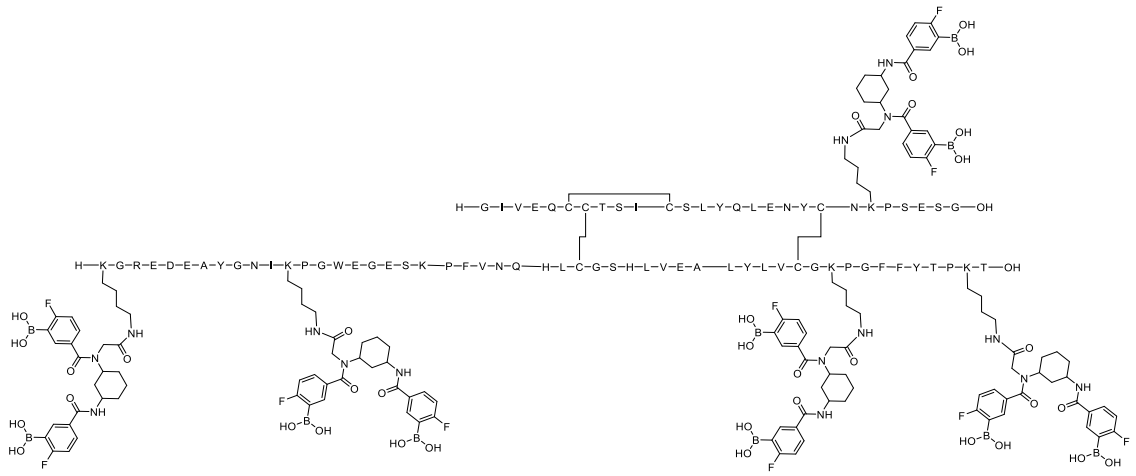
Ejemplo 10:



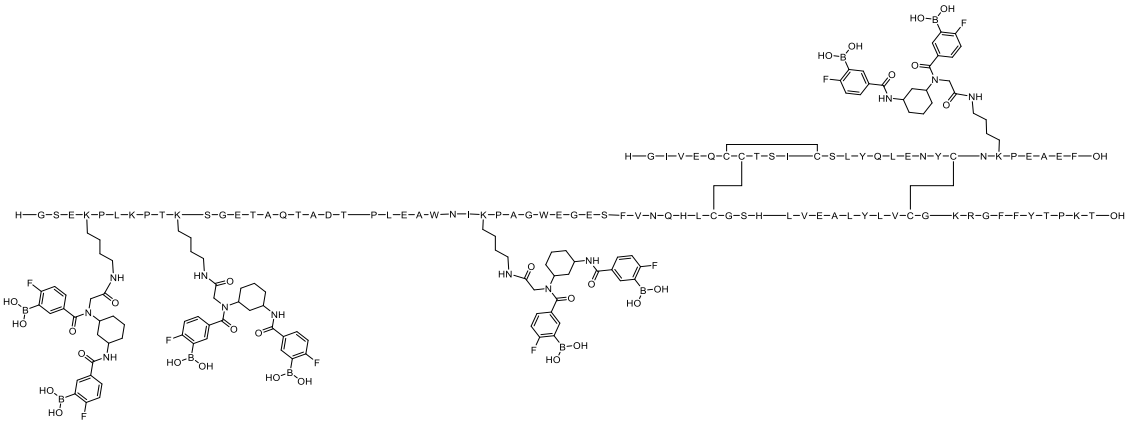
Ejemplo 11:



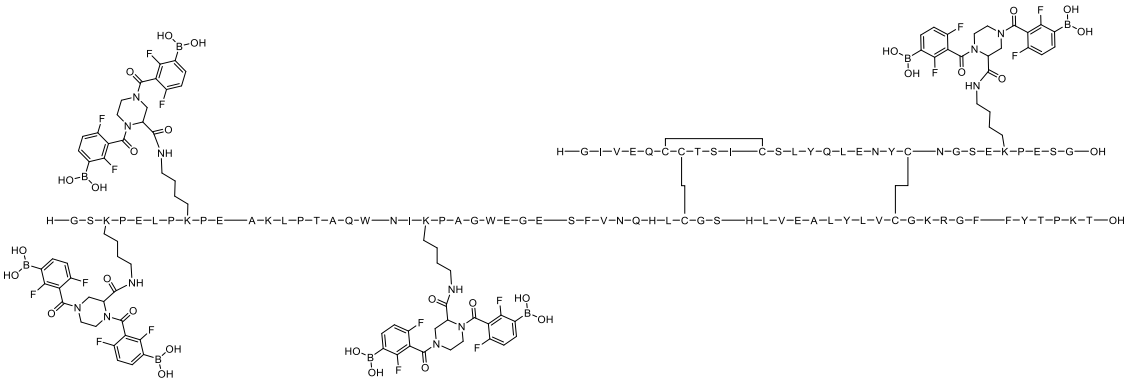
Ejemplo 12:



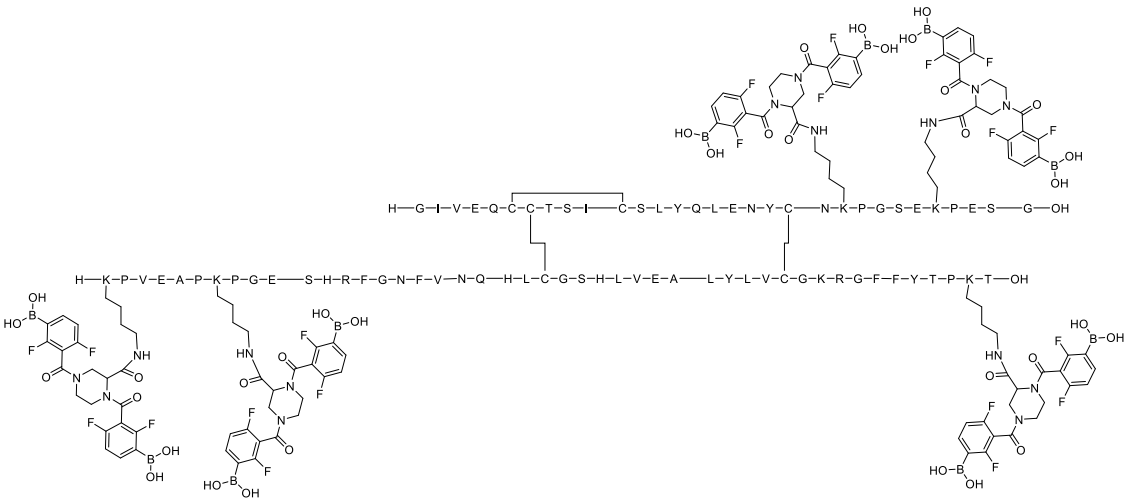
Ejemplo 13:



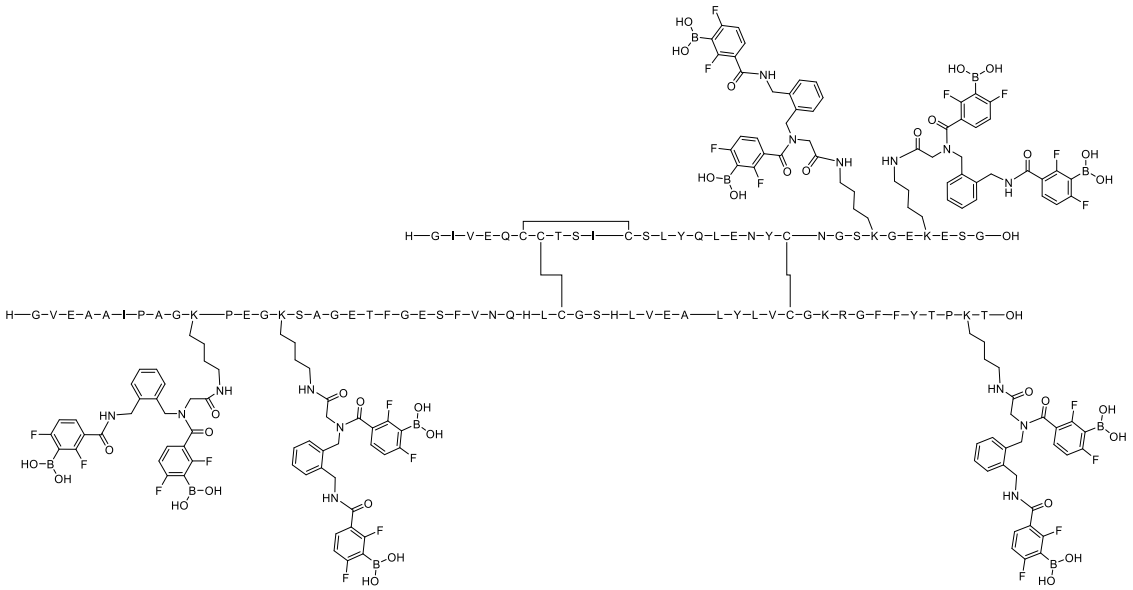
Ejemplo 14:



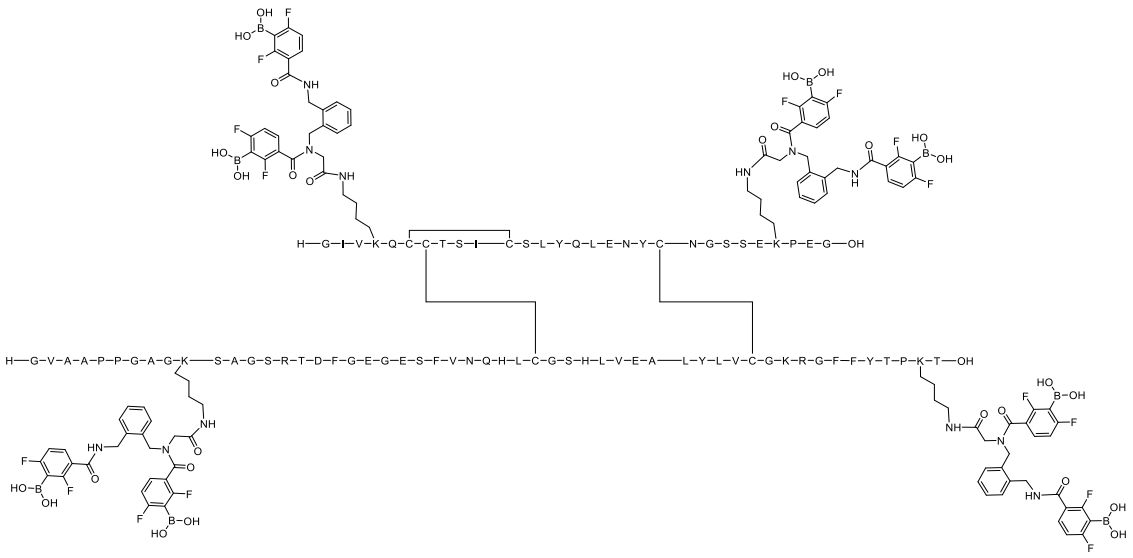
Ejemplo 15:



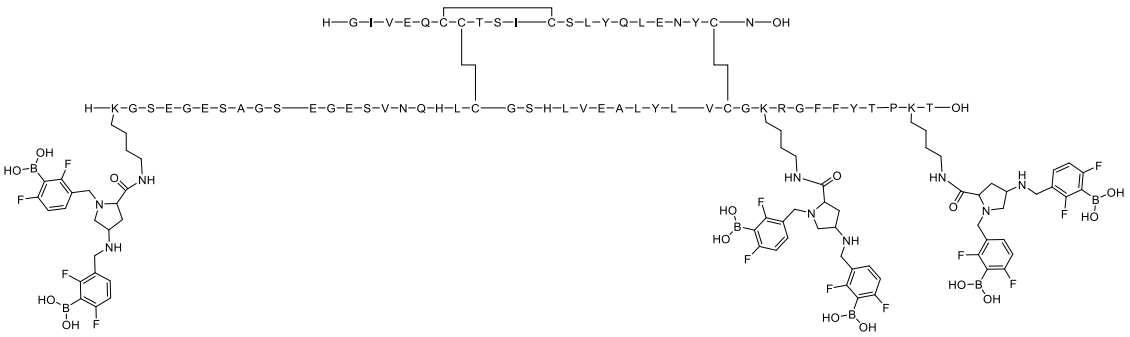
Ejemplo 16:



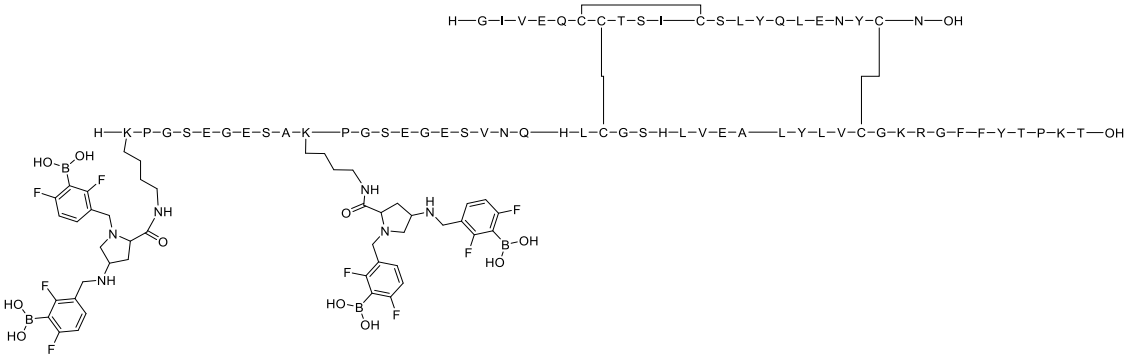
Ejemplo 17:



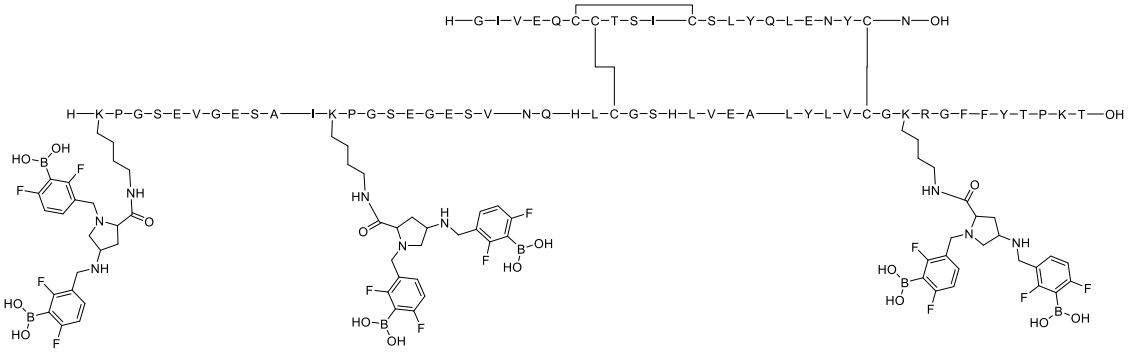
Ejemplo 18:



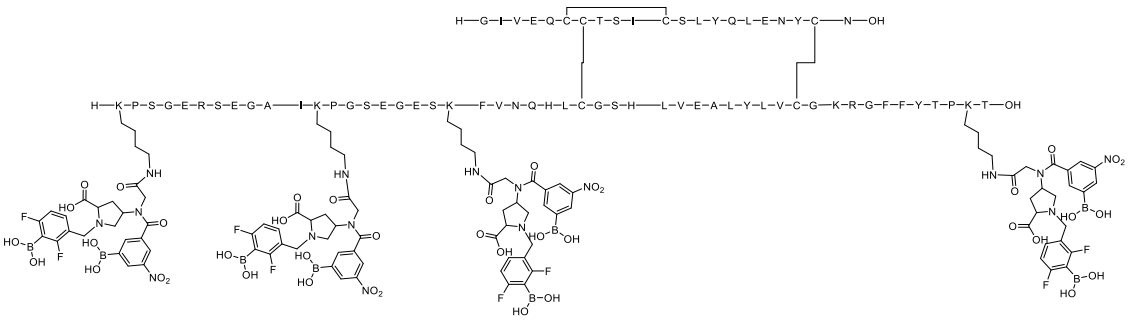
Ejemplo 19:



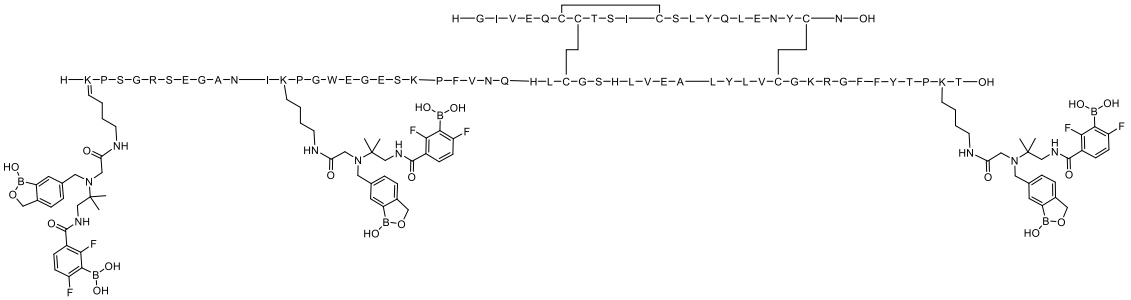
Ejemplo 20:



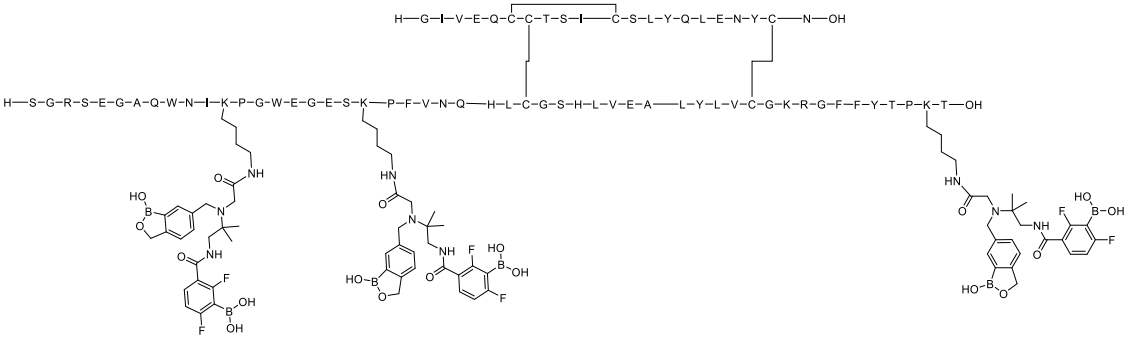
Ejemplo 21:



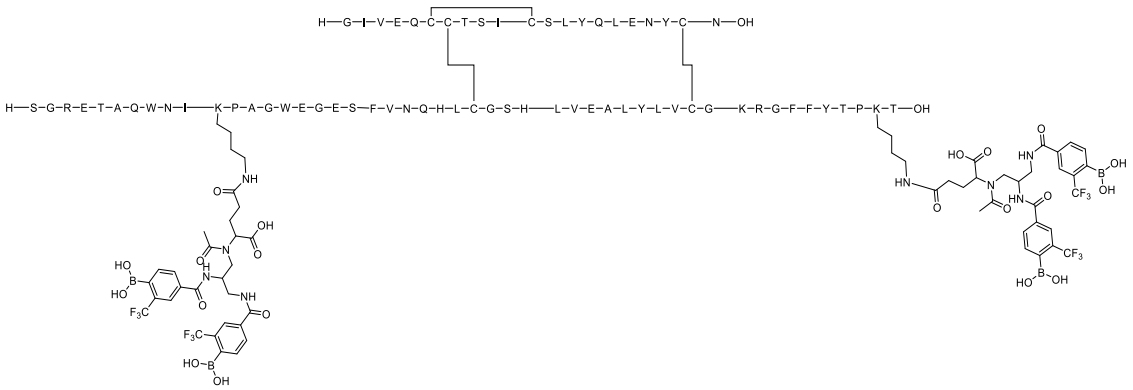
Ejemplo 22:



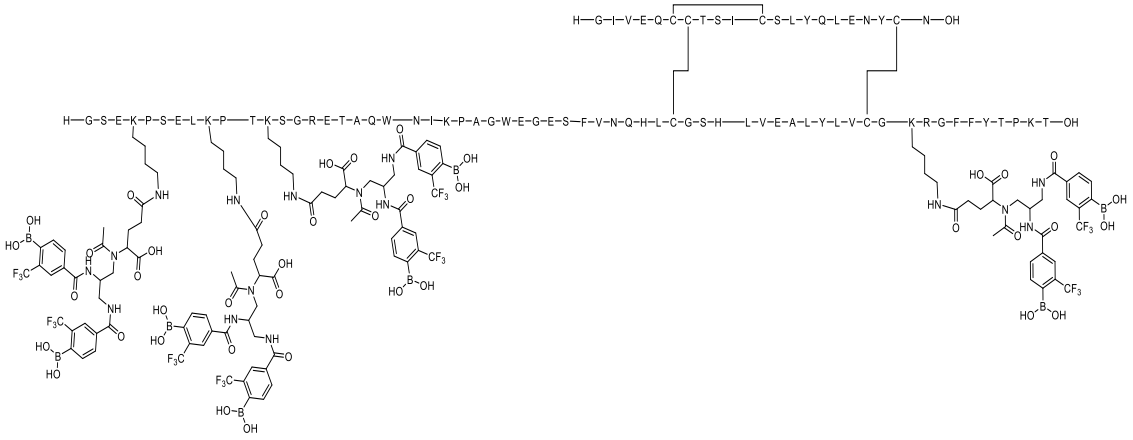
Ejemplo 23:



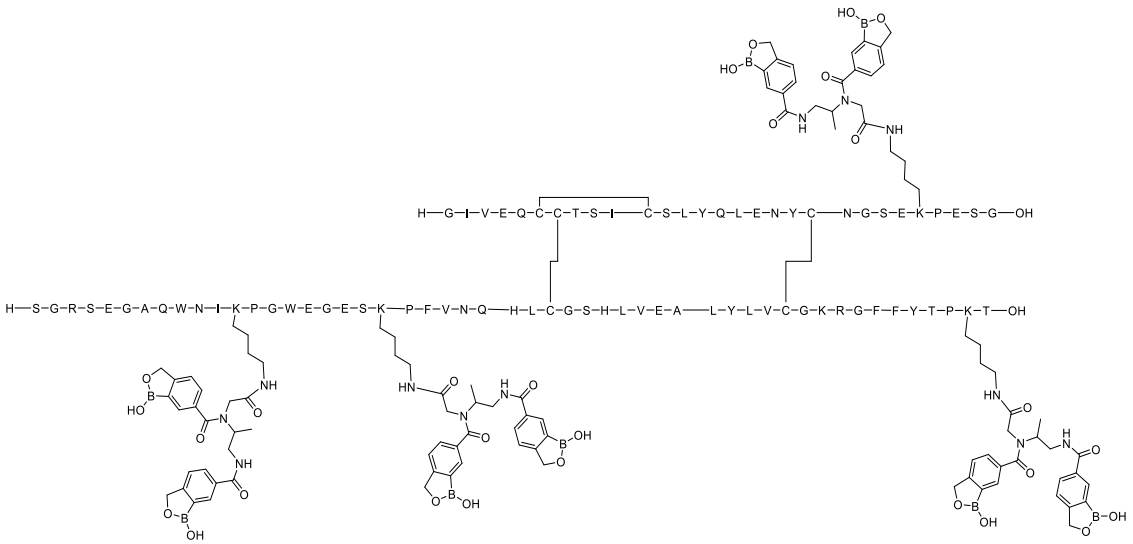
Ejemplo 24:



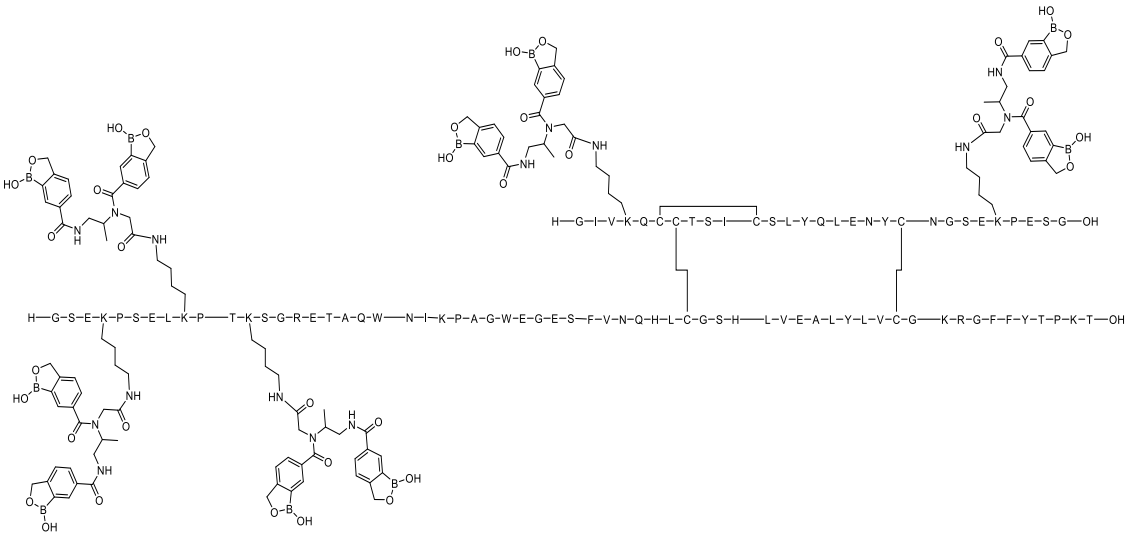
Ejemplo 25:



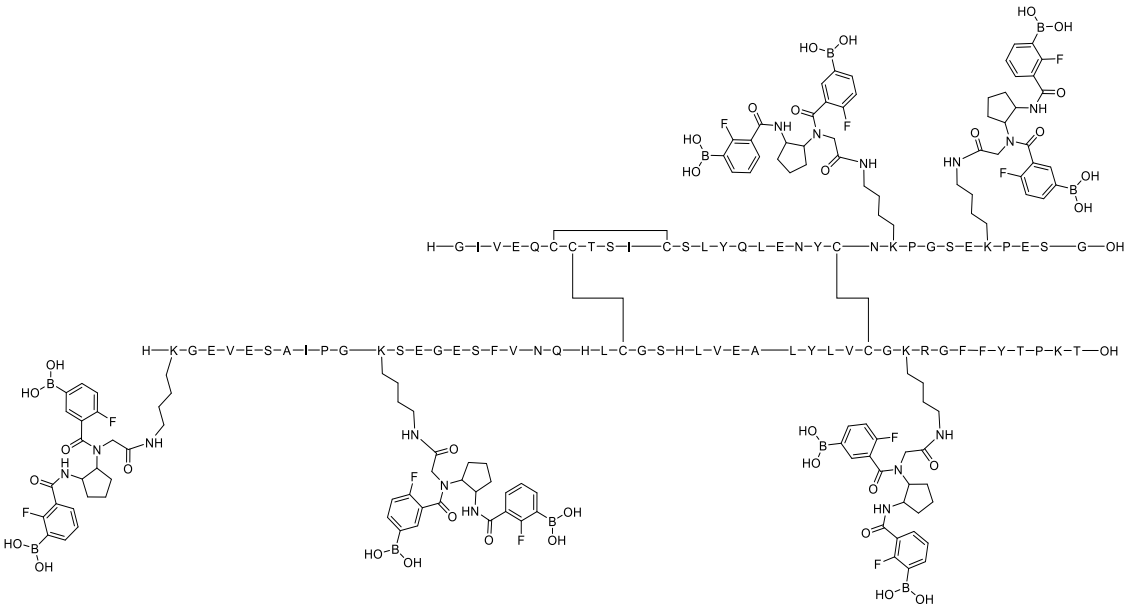
Ejemplo 26:



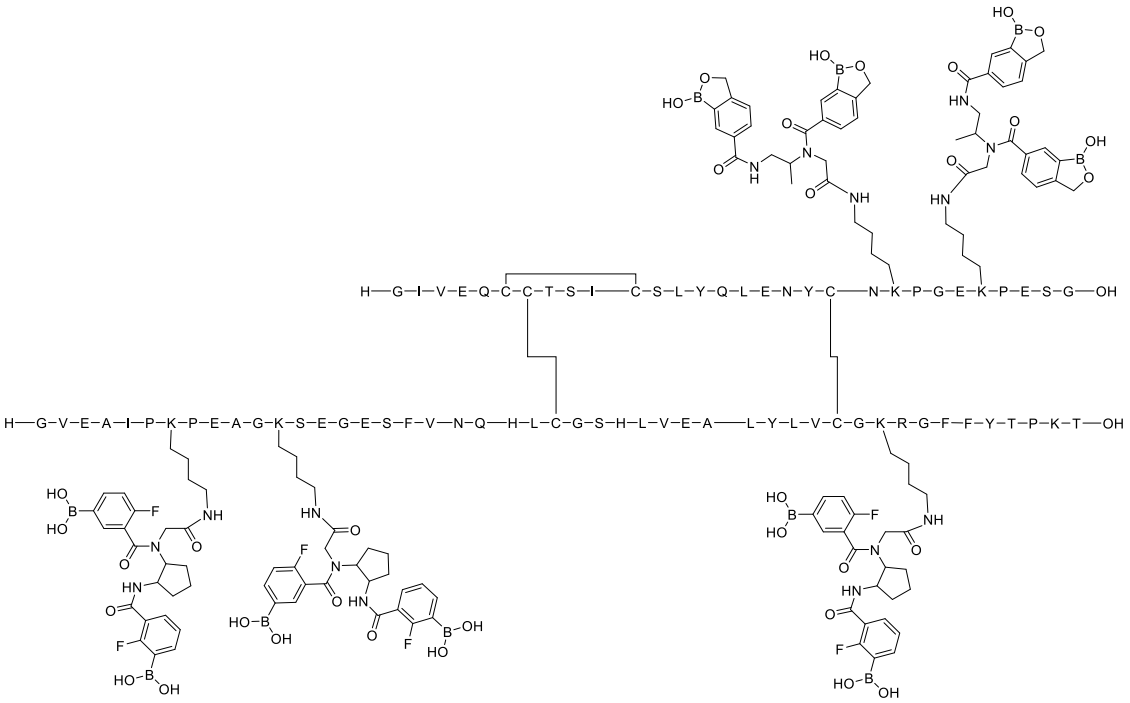
Ejemplo 27:



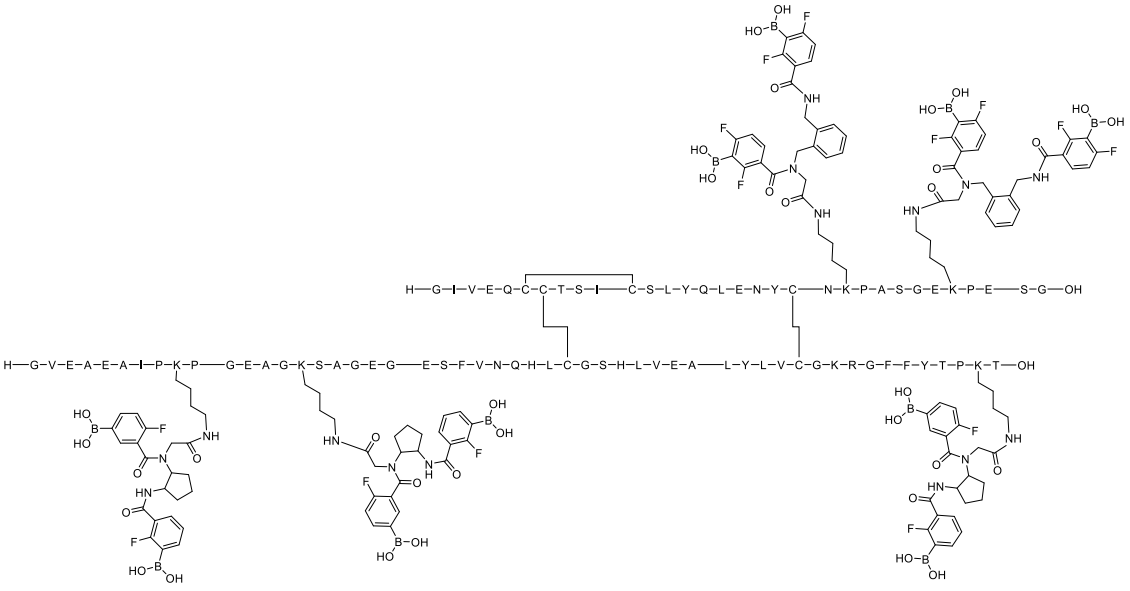
Ejemplo 28:



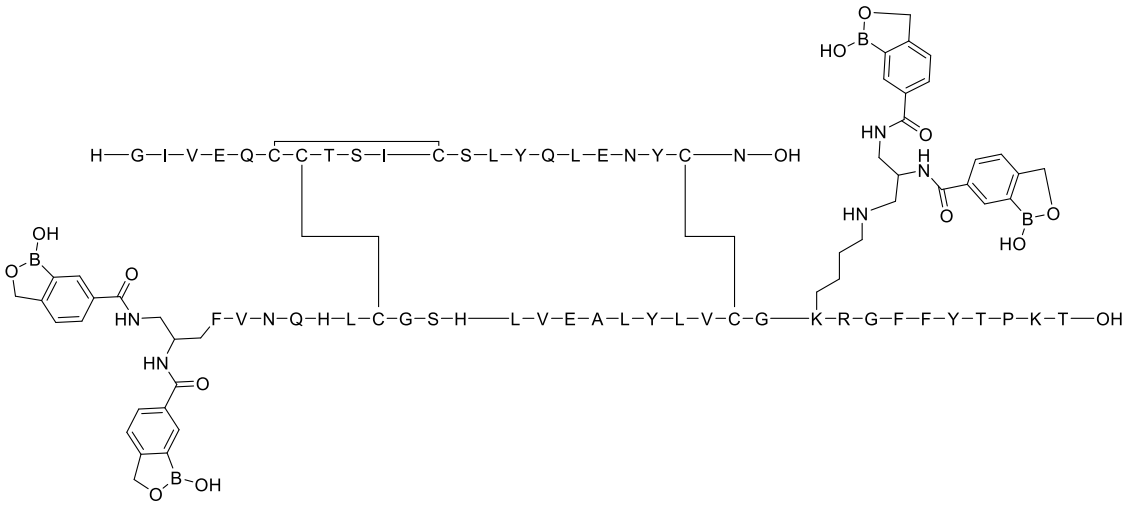
Ejemplo 29:



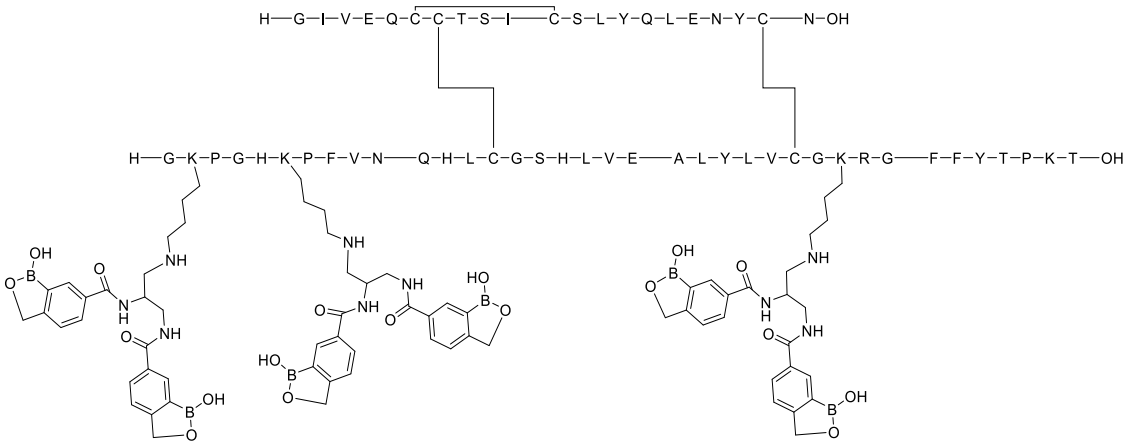
Ejemplo 30:



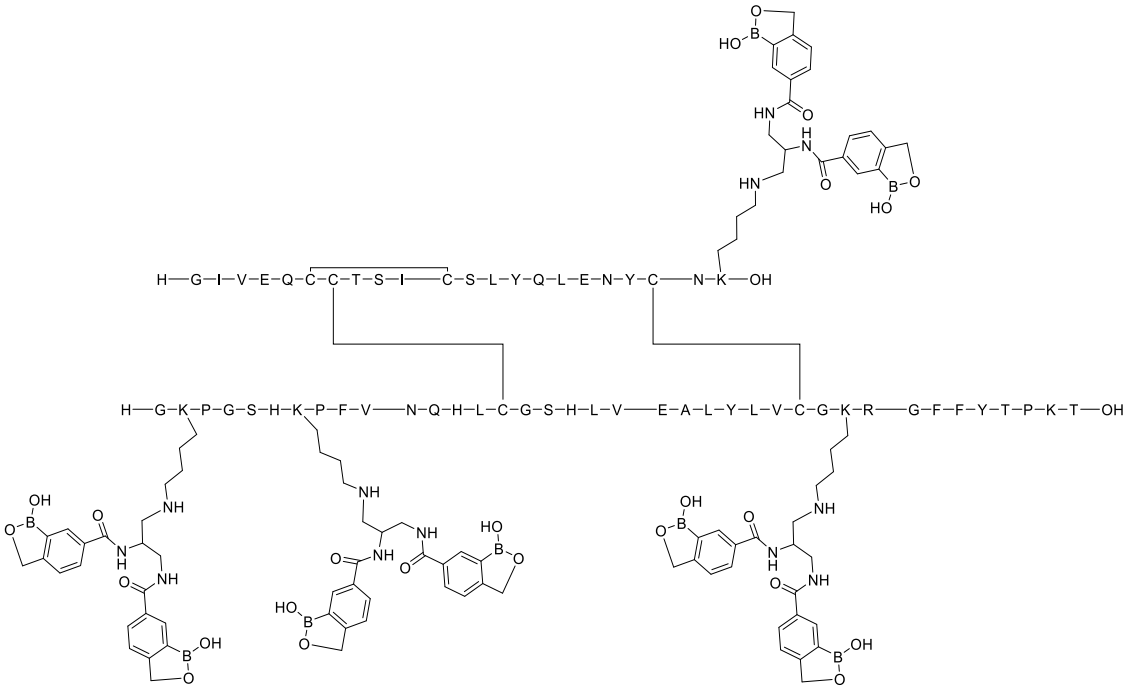
Ejemplo 31:



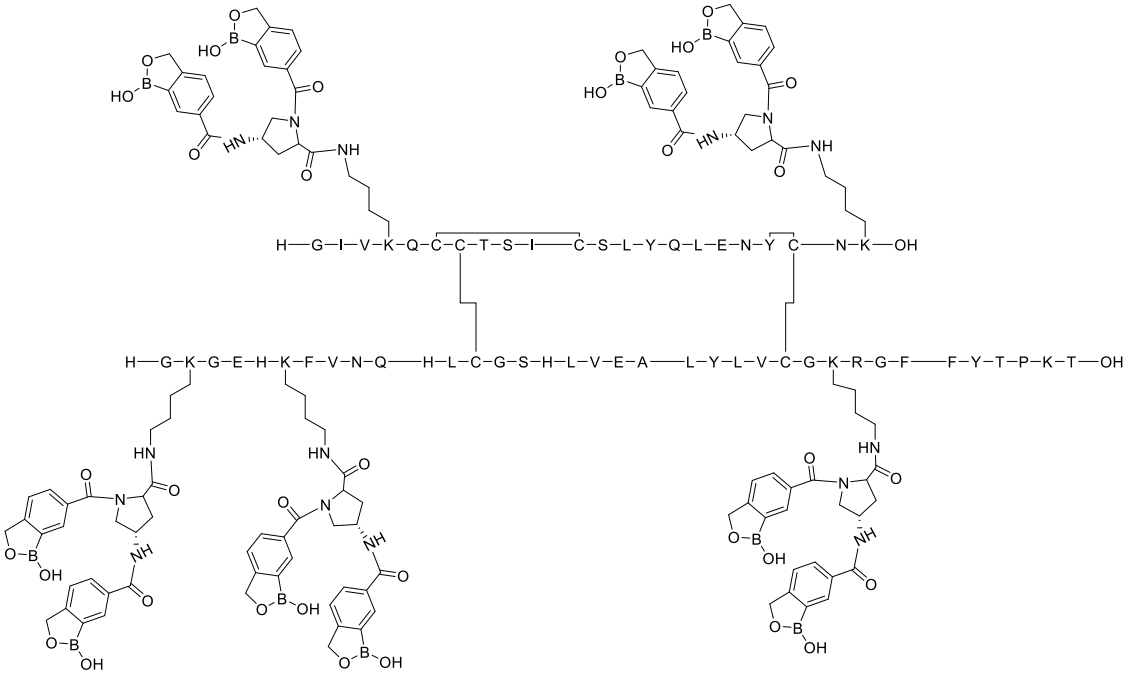
Ejemplo 32:



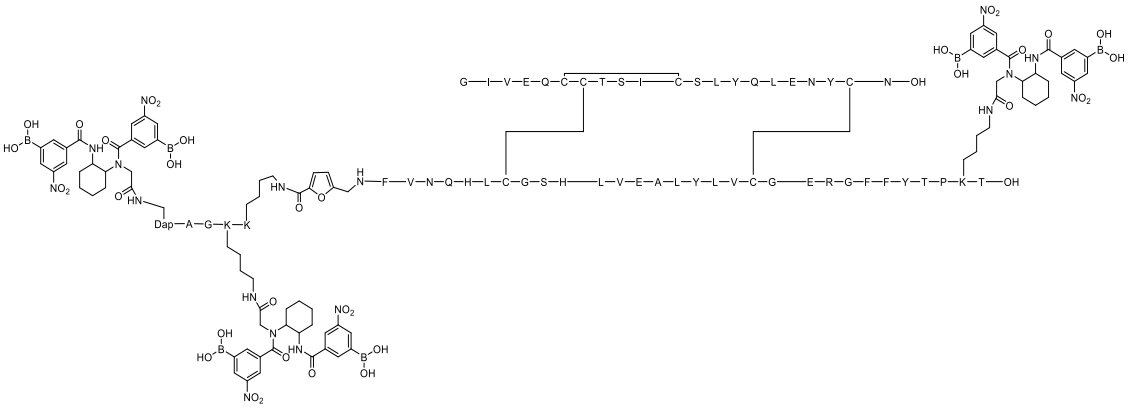
Ejemplo 33:



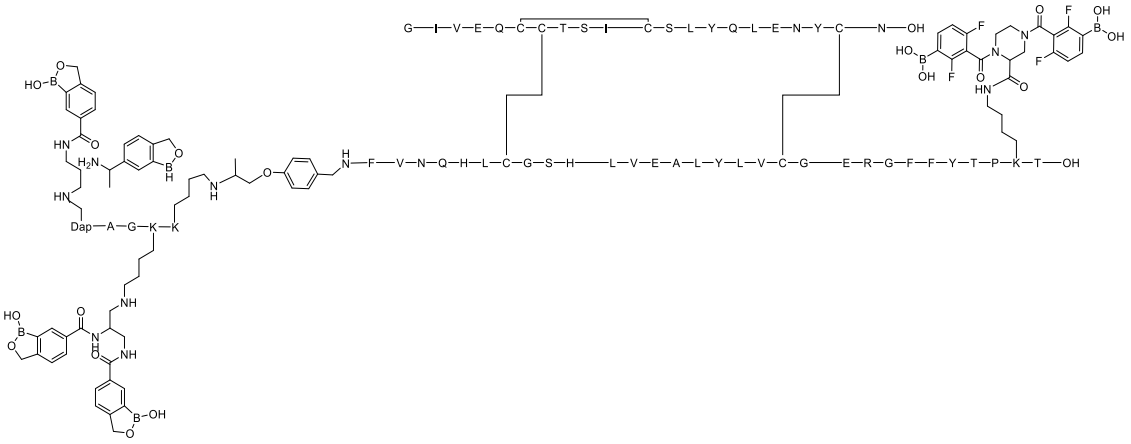
Ejemplo 34:



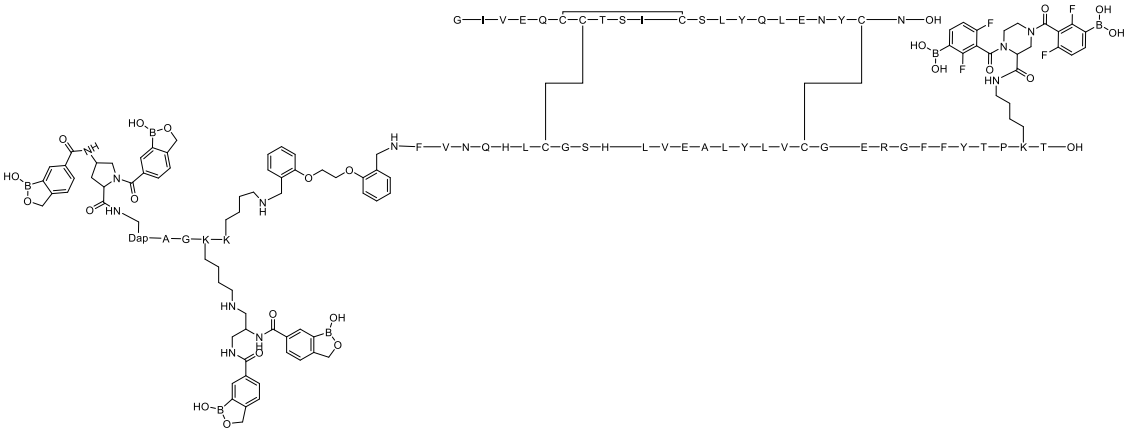
Ejemplo 35



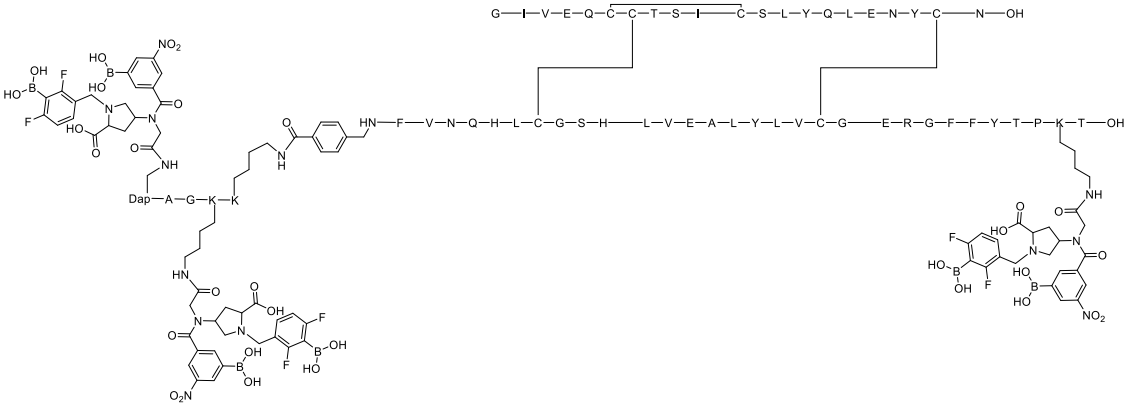
Ejemplo 36:



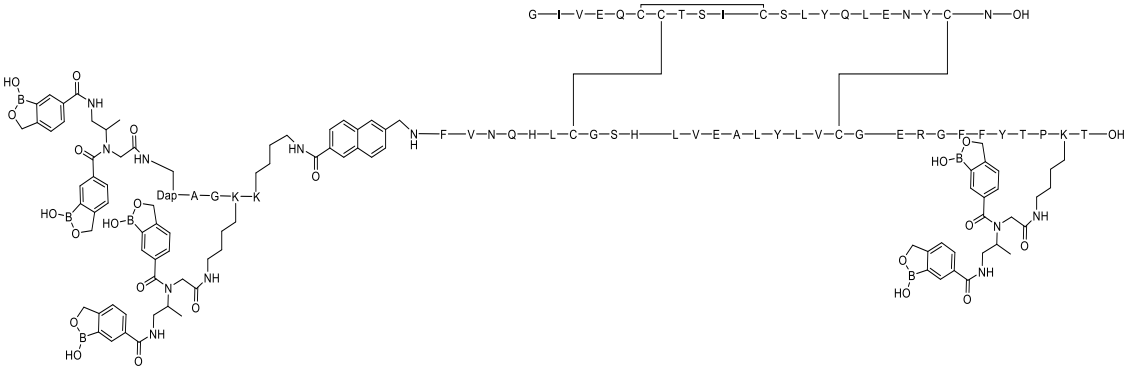
Ejemplo 37:



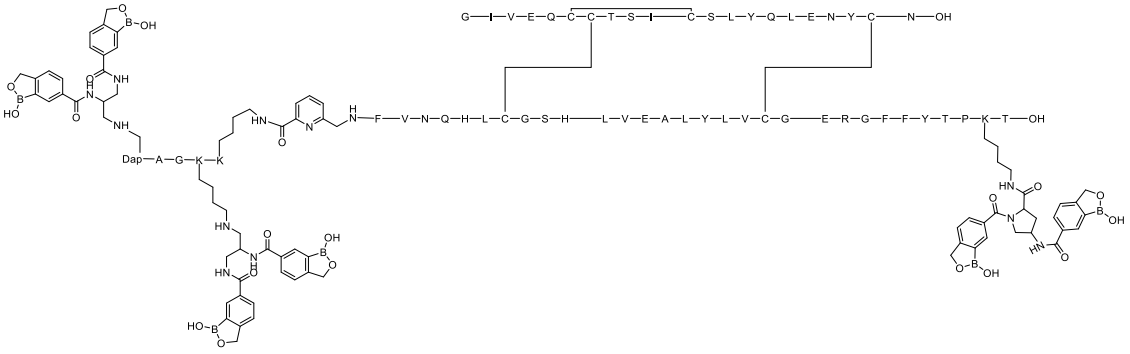
Ejemplo 38:



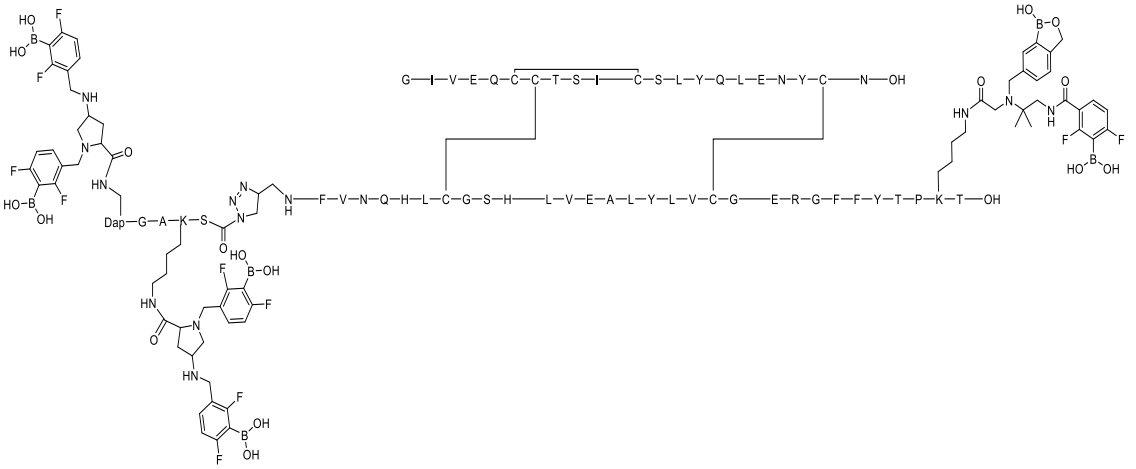
Ejemplo 39:



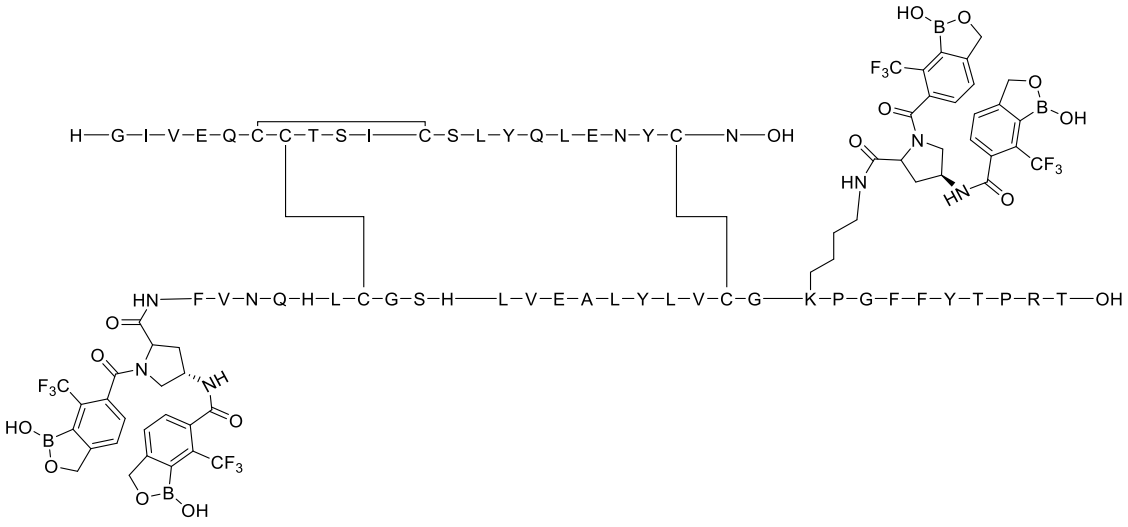
Ejemplo 40:



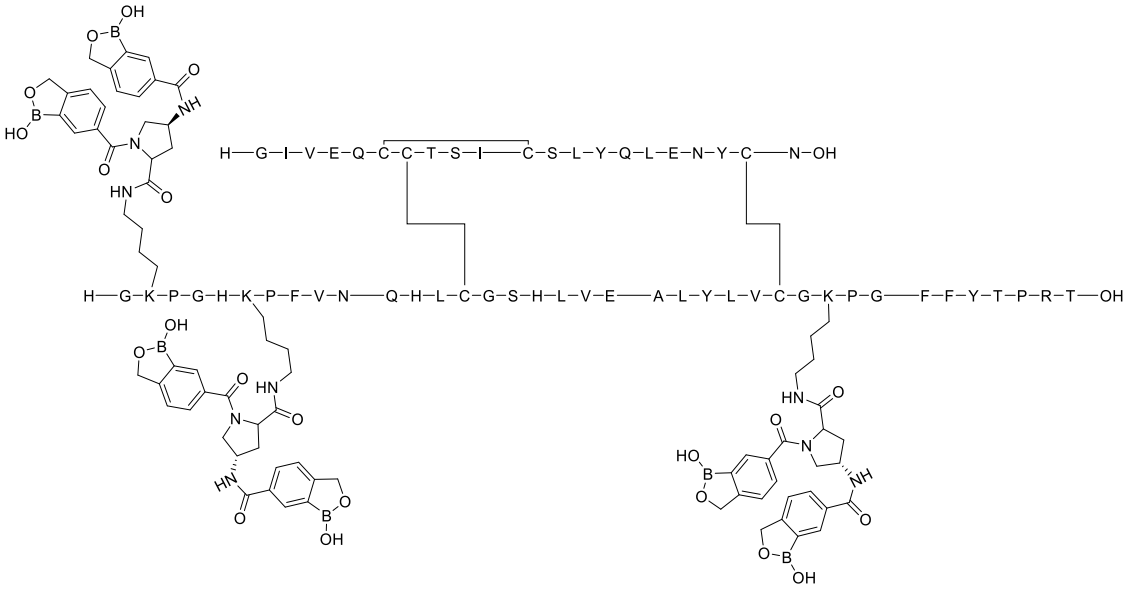
Ejemplo 41:



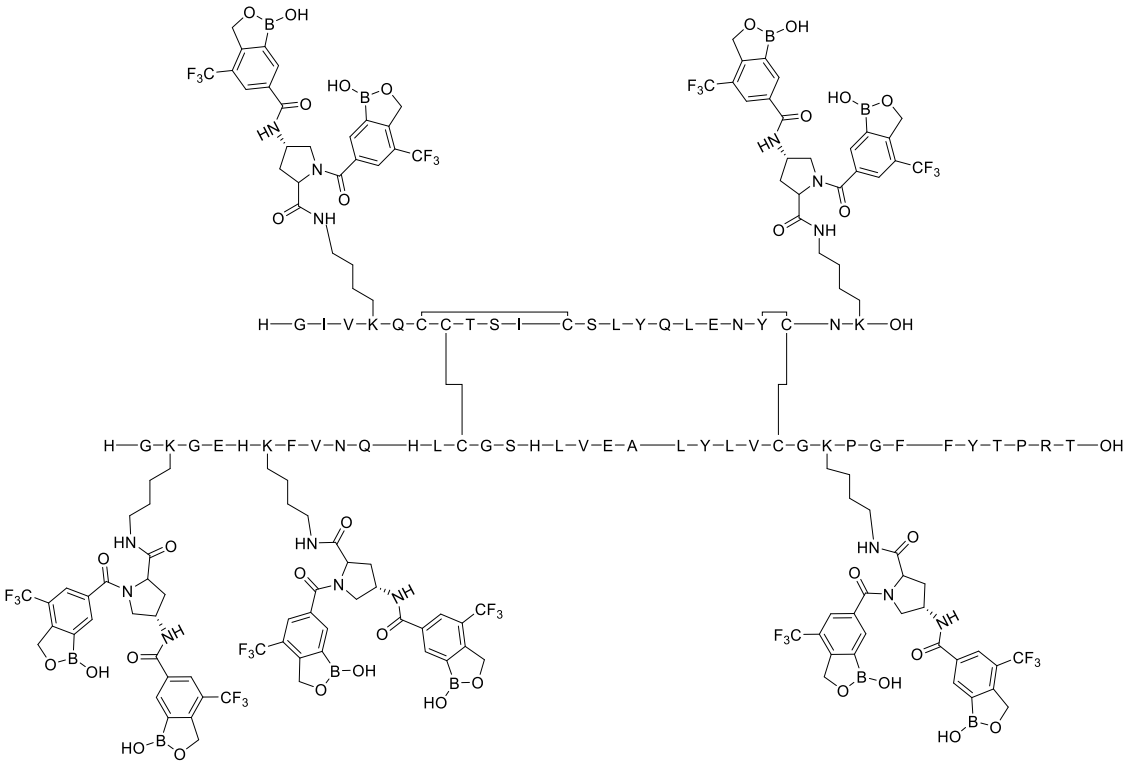
Ejemplo 42:



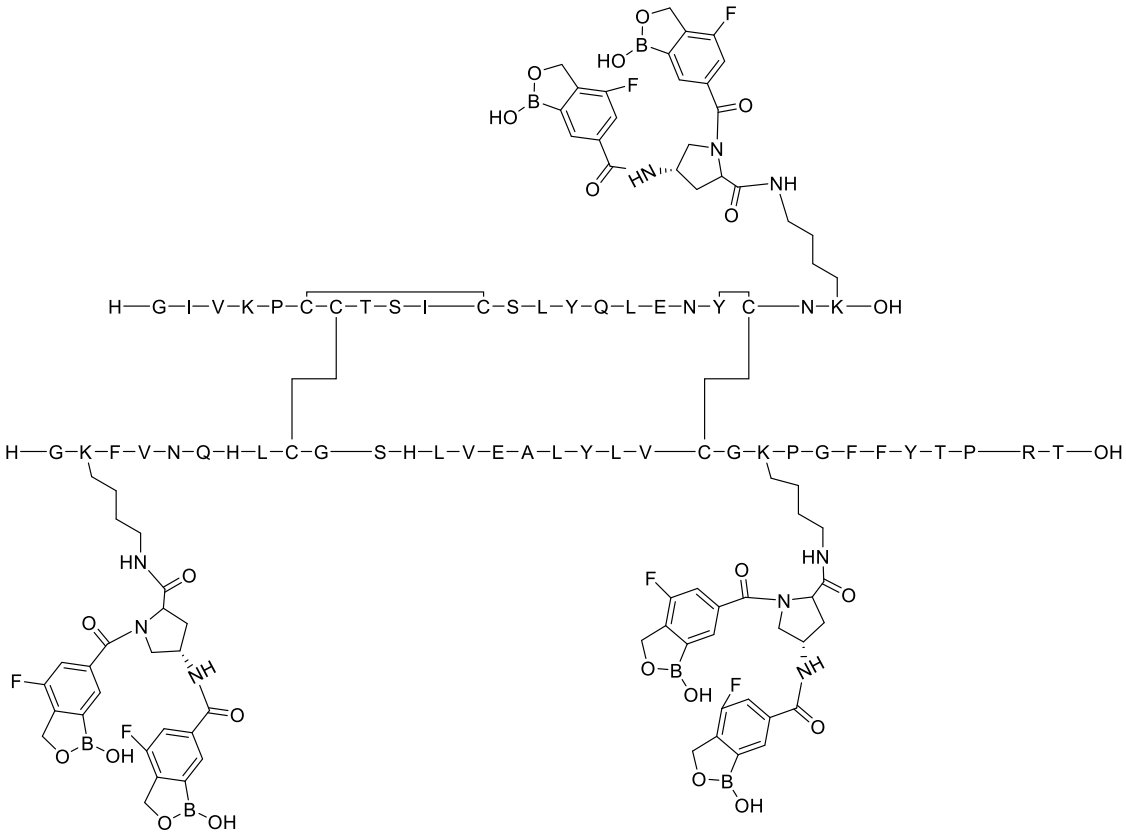
Ejemplo 43:



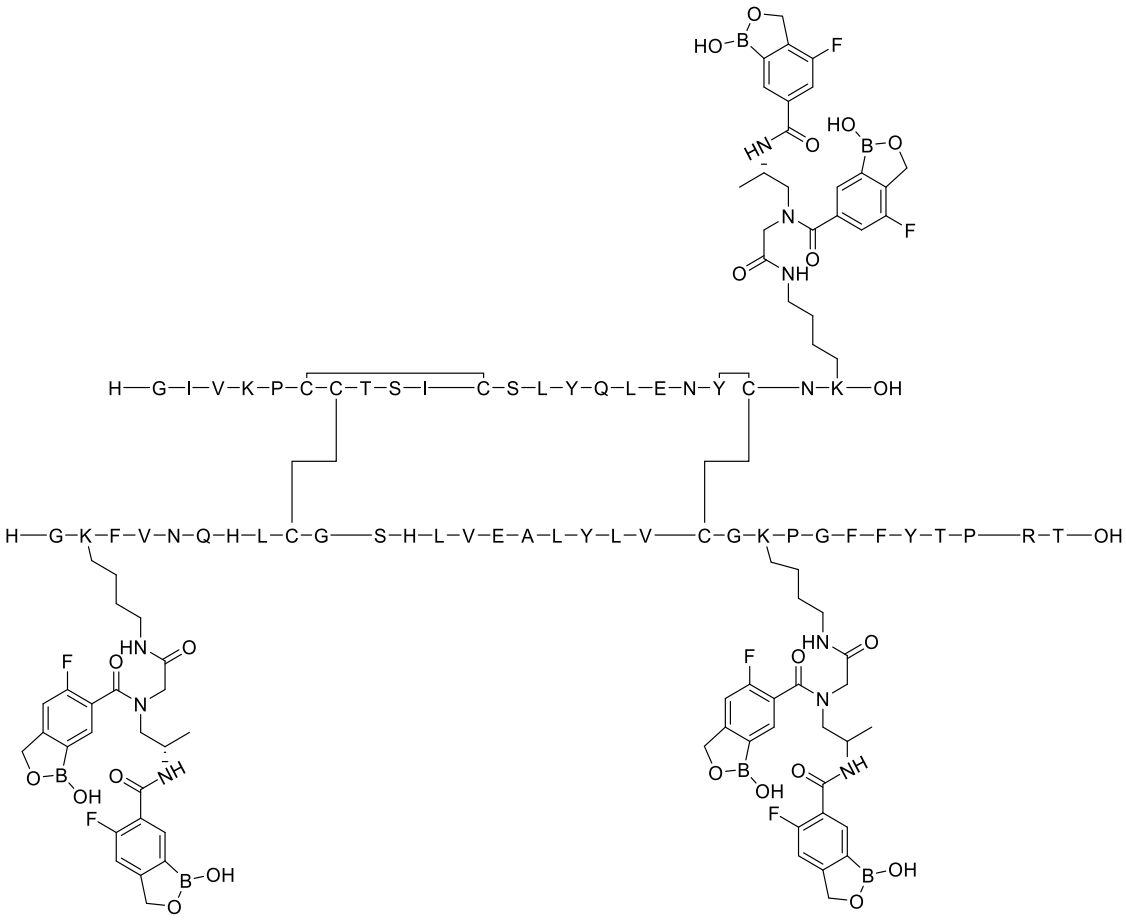
Ejemplo 44:



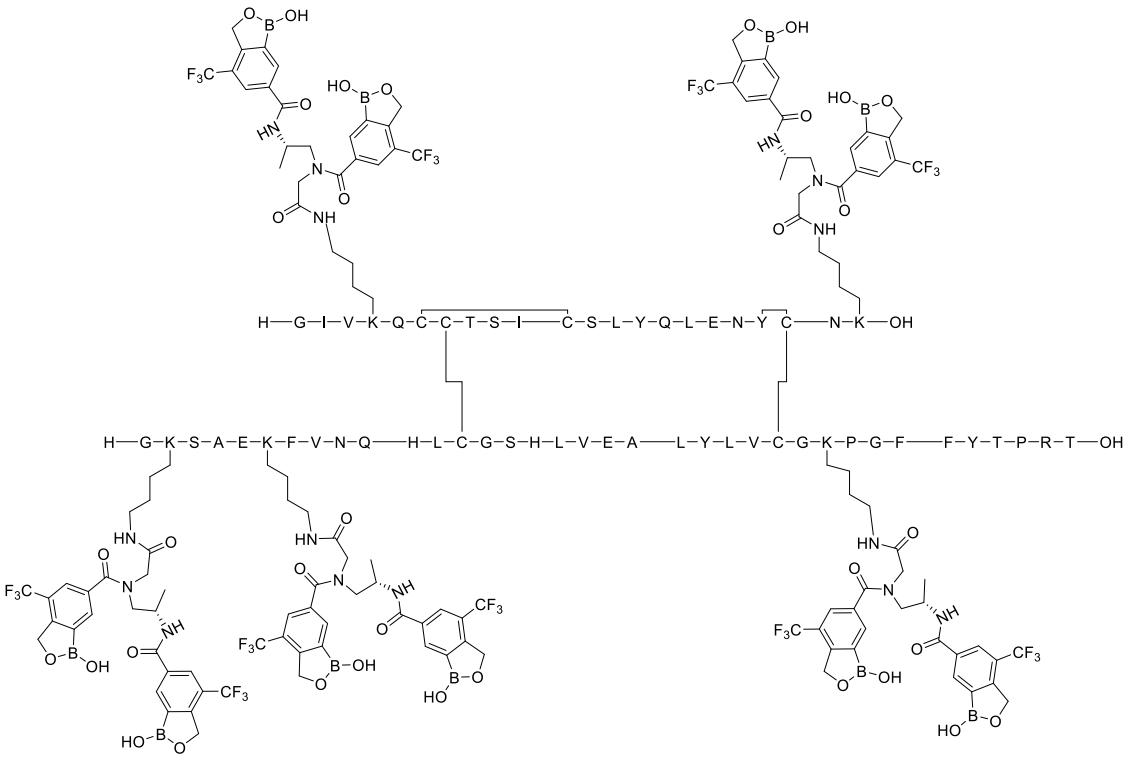
Ejemplo 45:



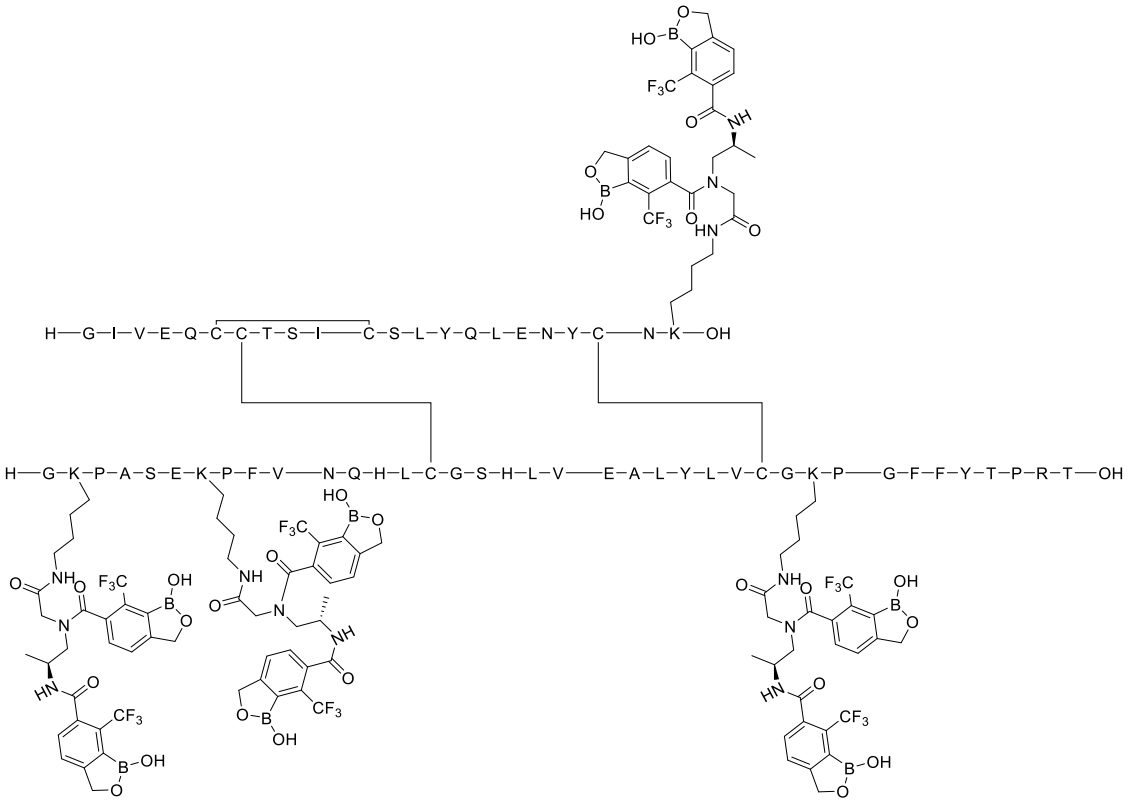
Ejemplo 46:



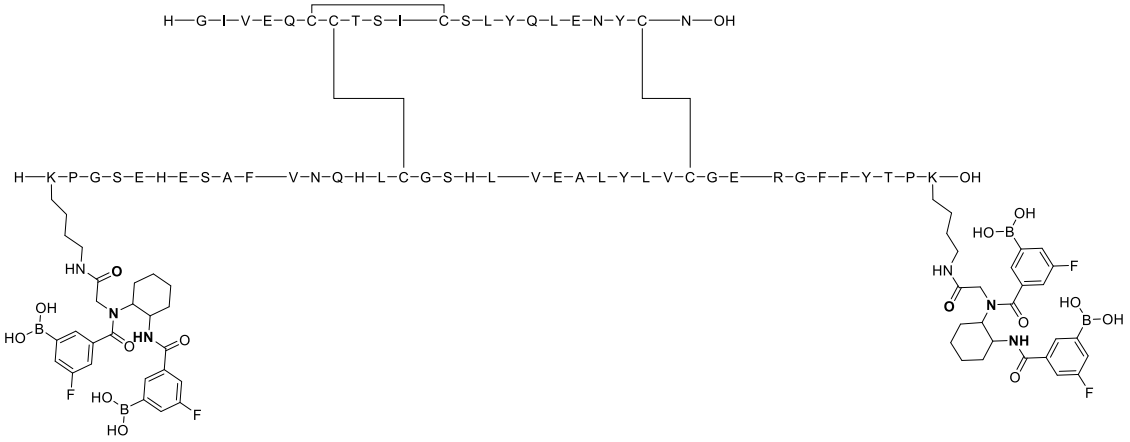
Ejemplo 47:



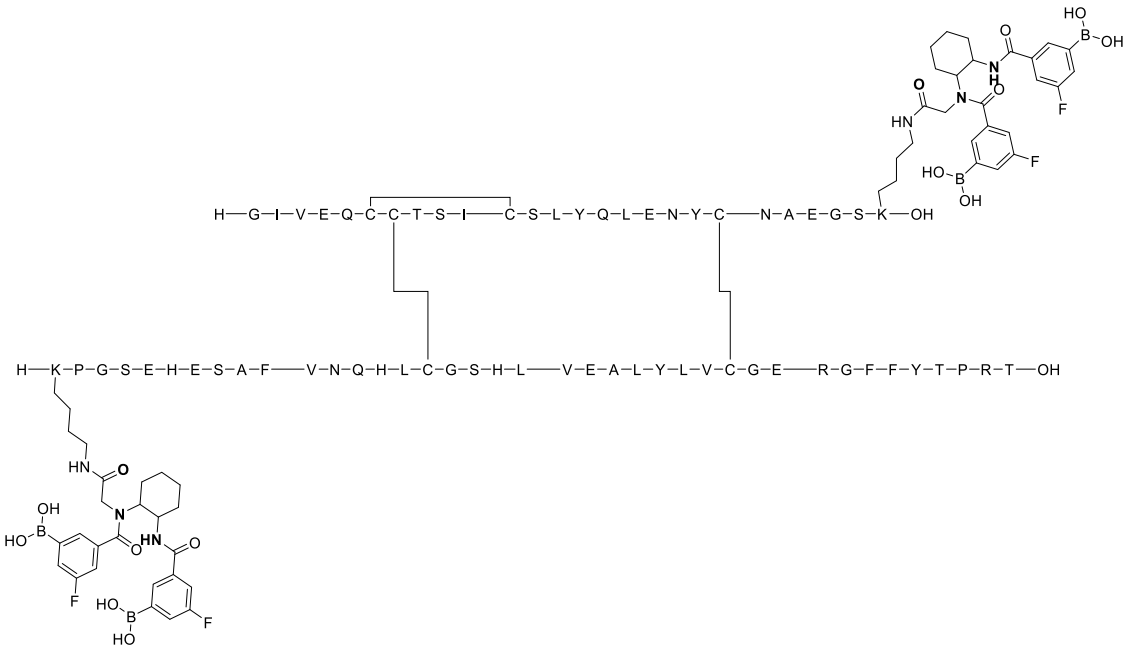
Ejemplo 48:



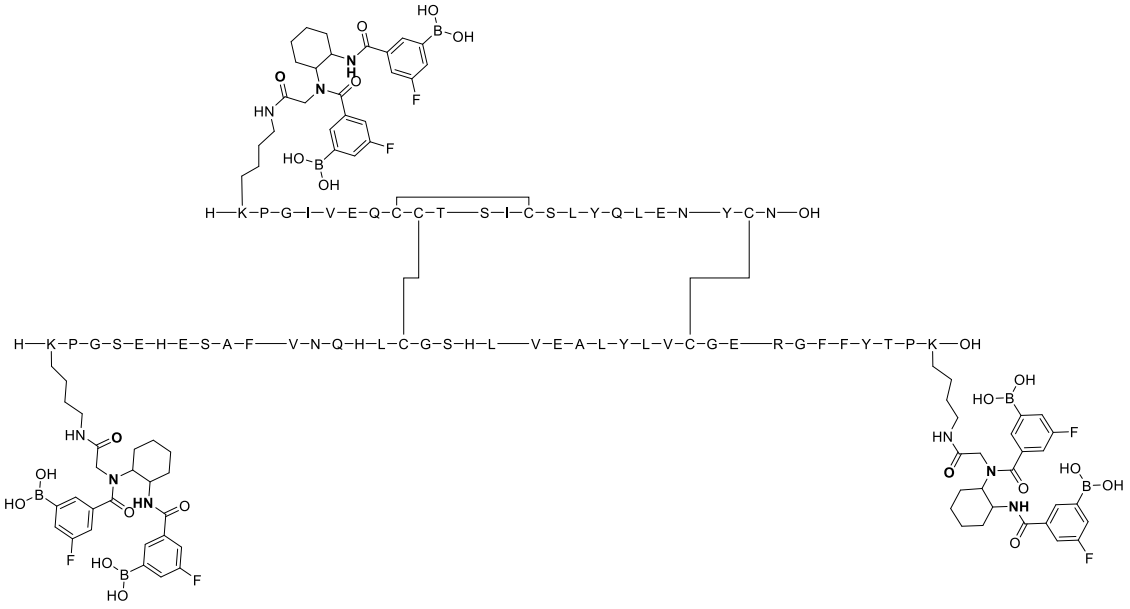
Ejemplo 49:



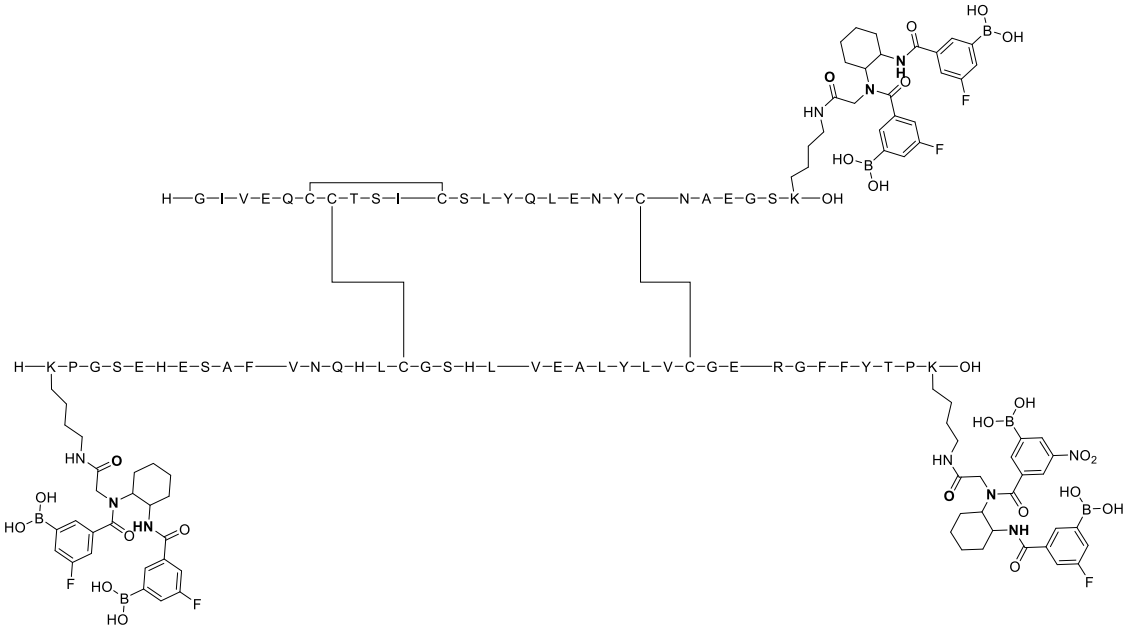
Ejemplo 50:



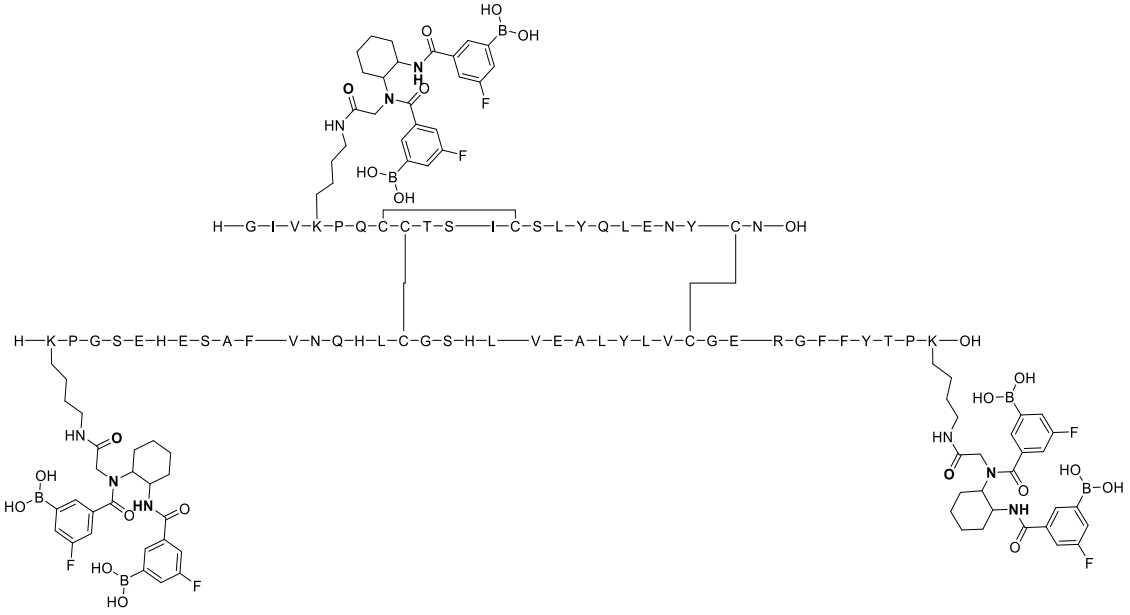
Ejemplo 51:



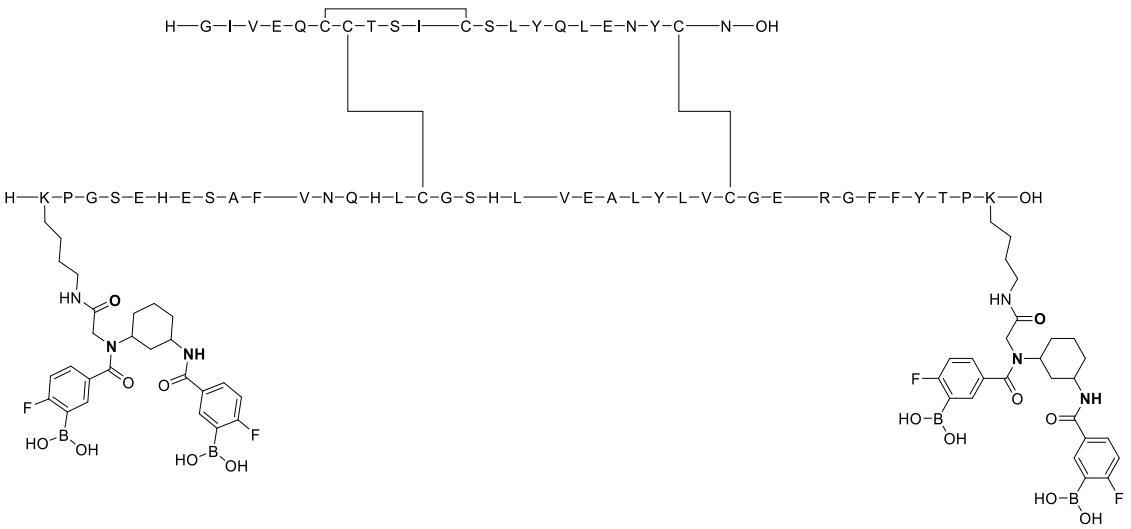
Ejemplo 52:



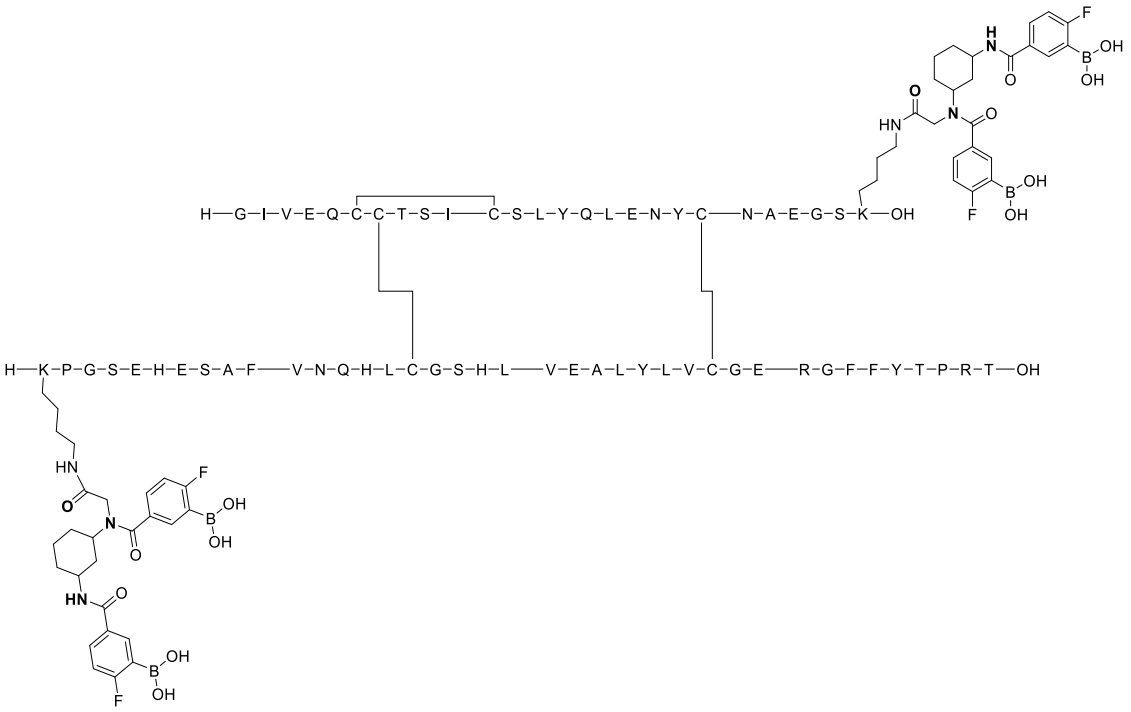
Ejemplo 53:



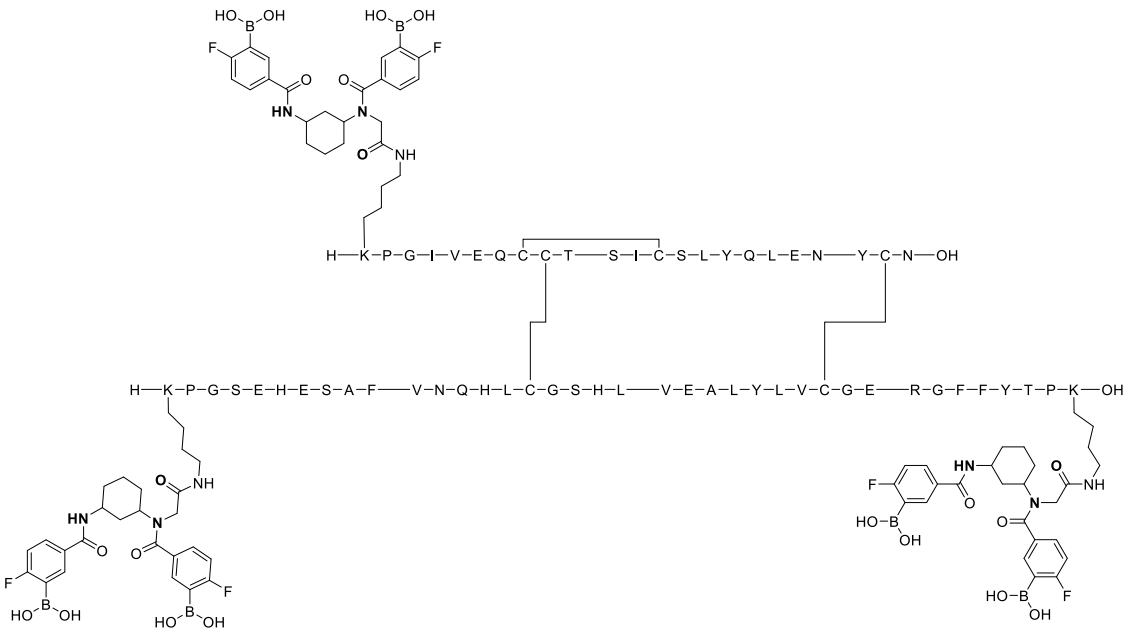
Ejemplo 54:



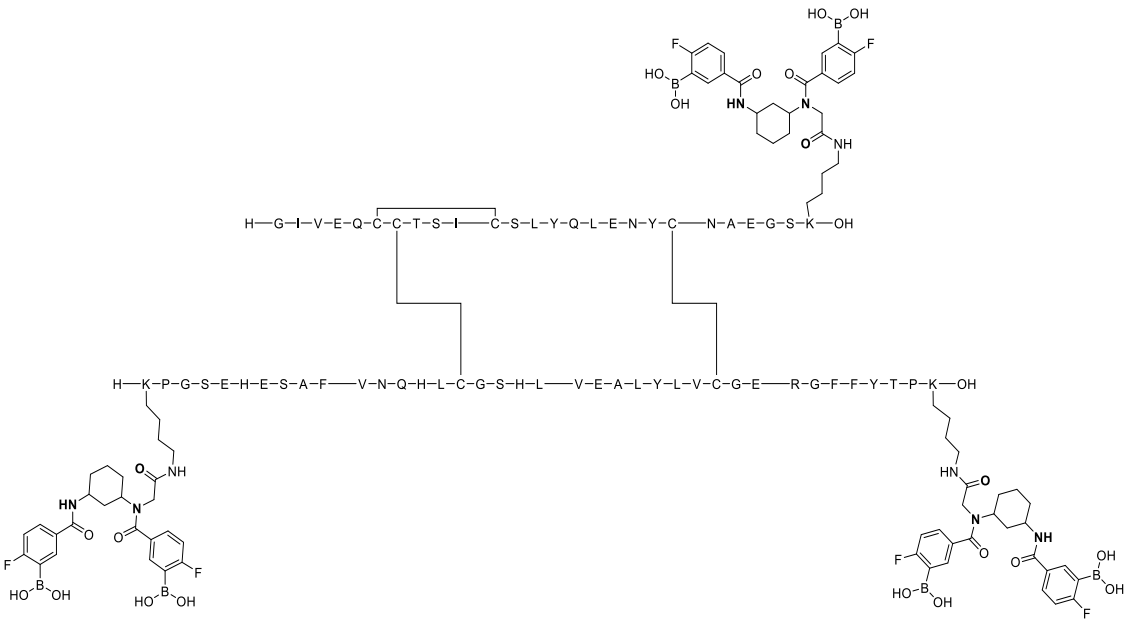
Ejemplo 55:



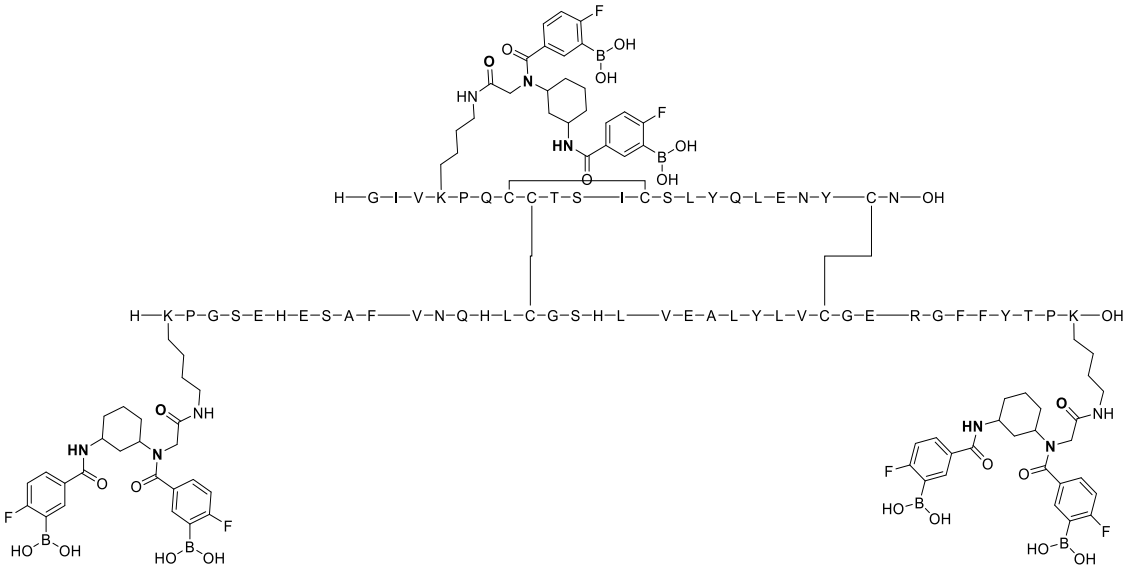
Ejemplo 56:



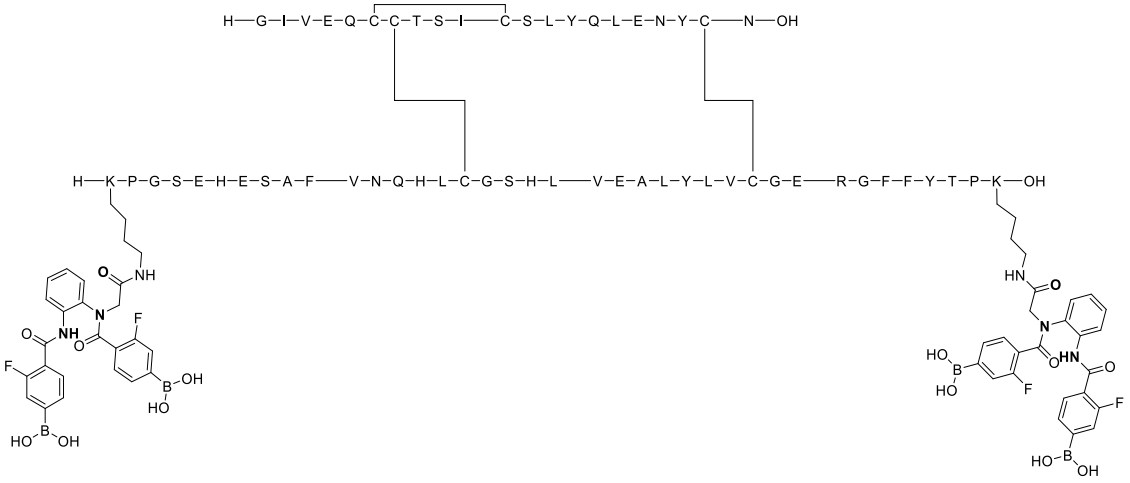
Ejemplo 57:



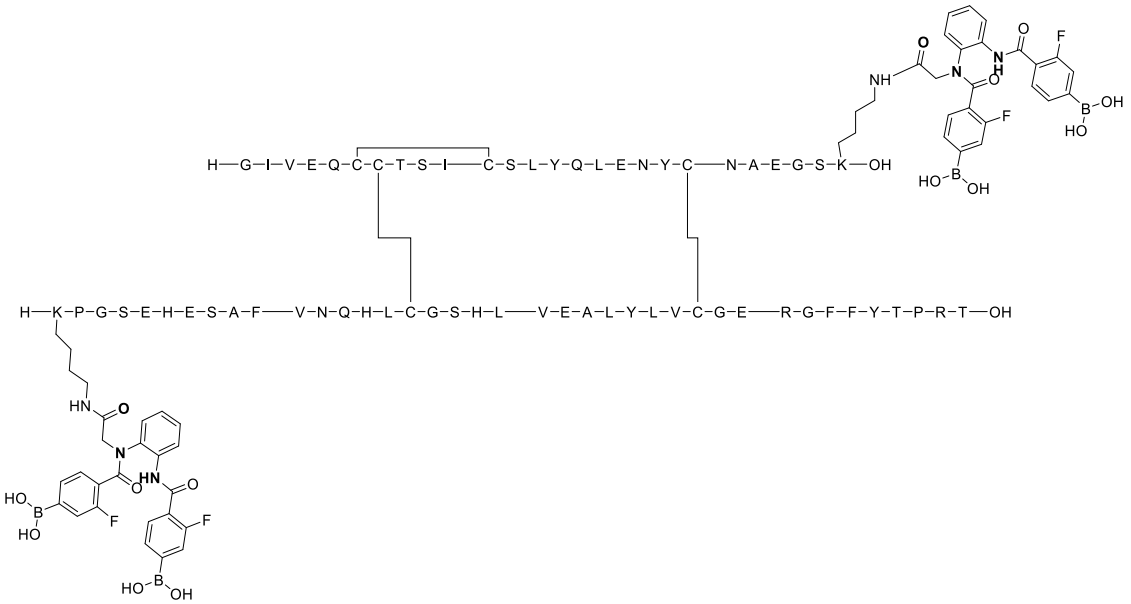
Ejemplo 58:



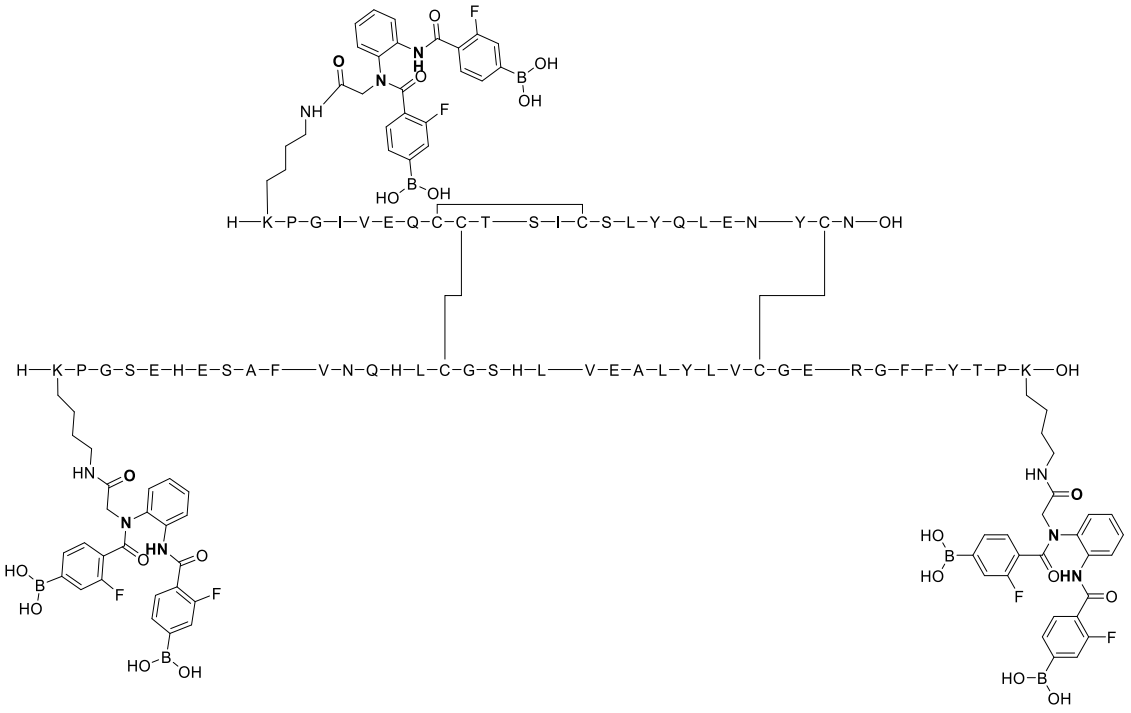
Ejemplo 59:



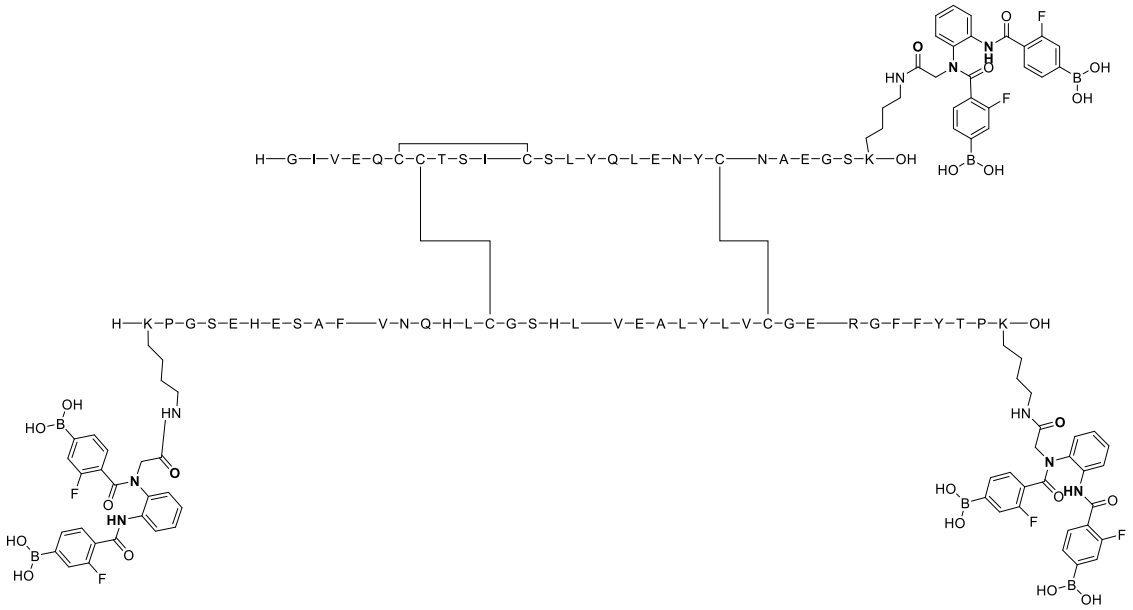
Ejemplo 60:



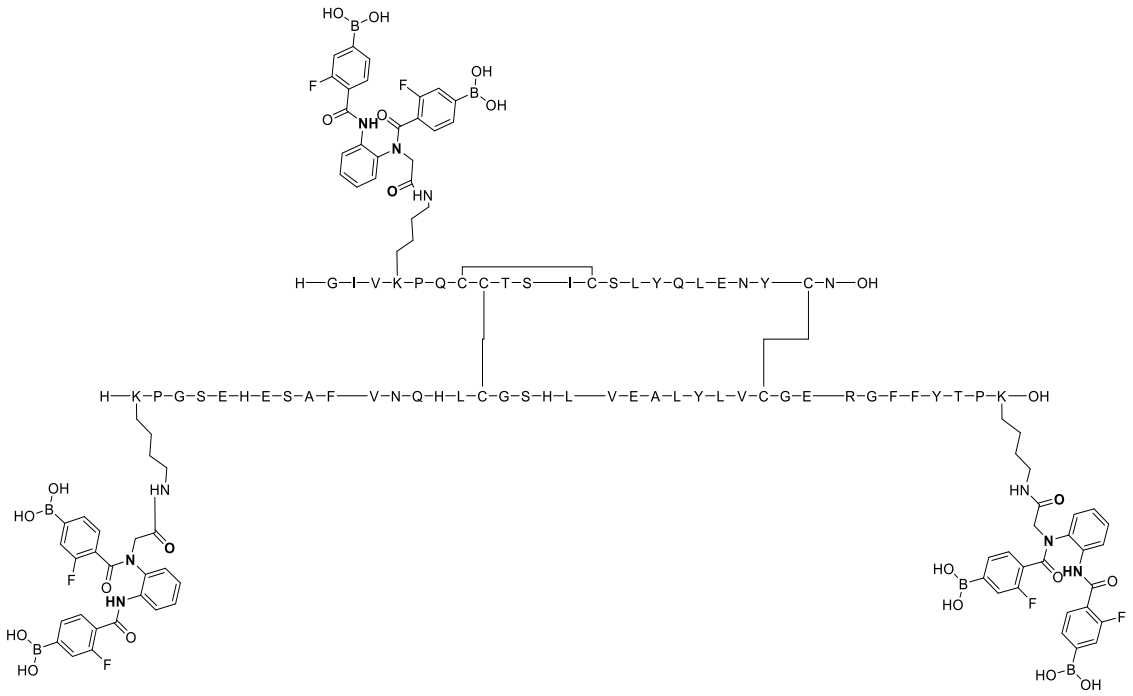
Ejemplo 61:



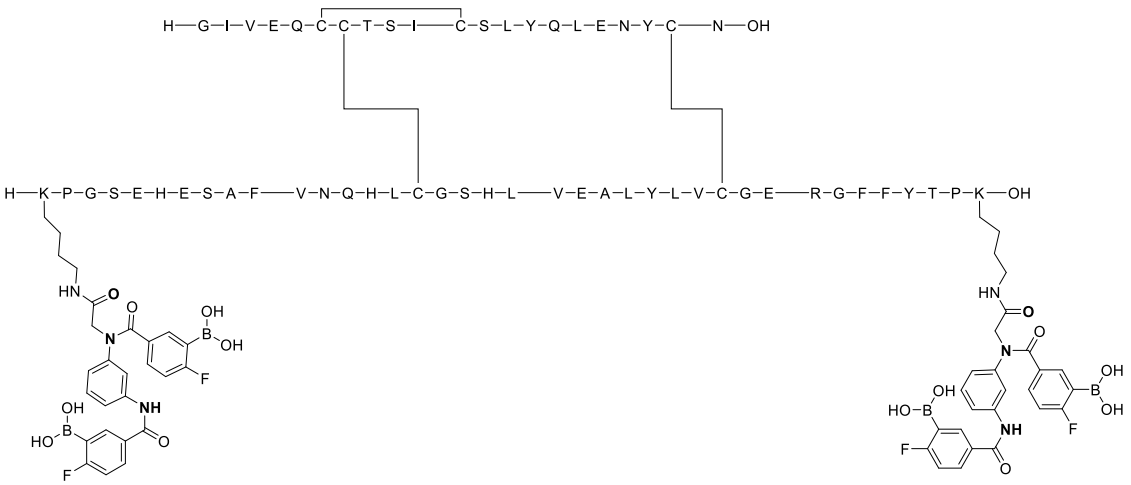
Ejemplo 62:



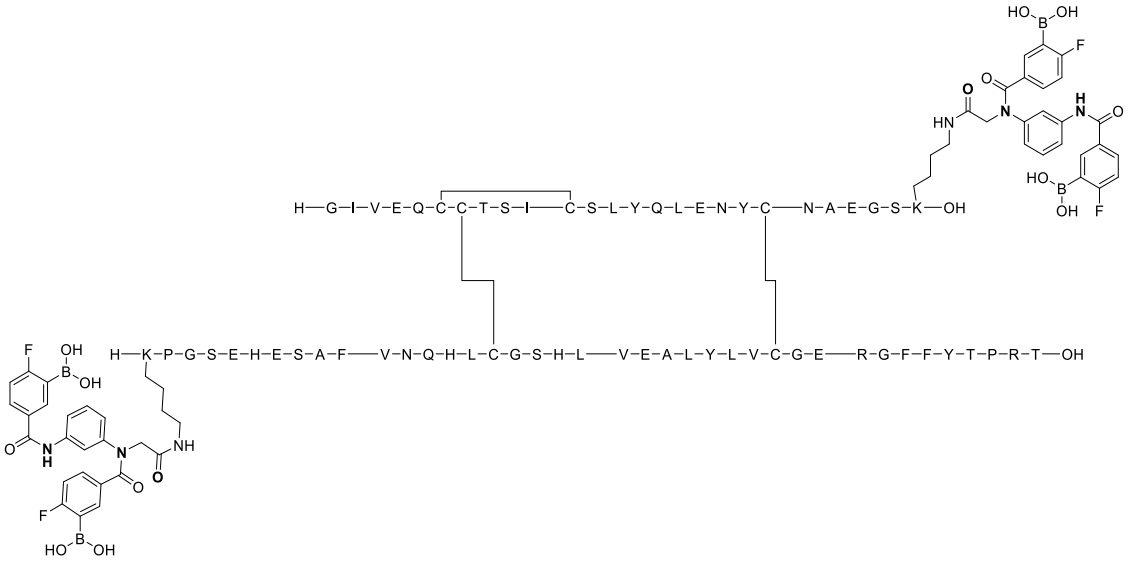
Ejemplo 63:



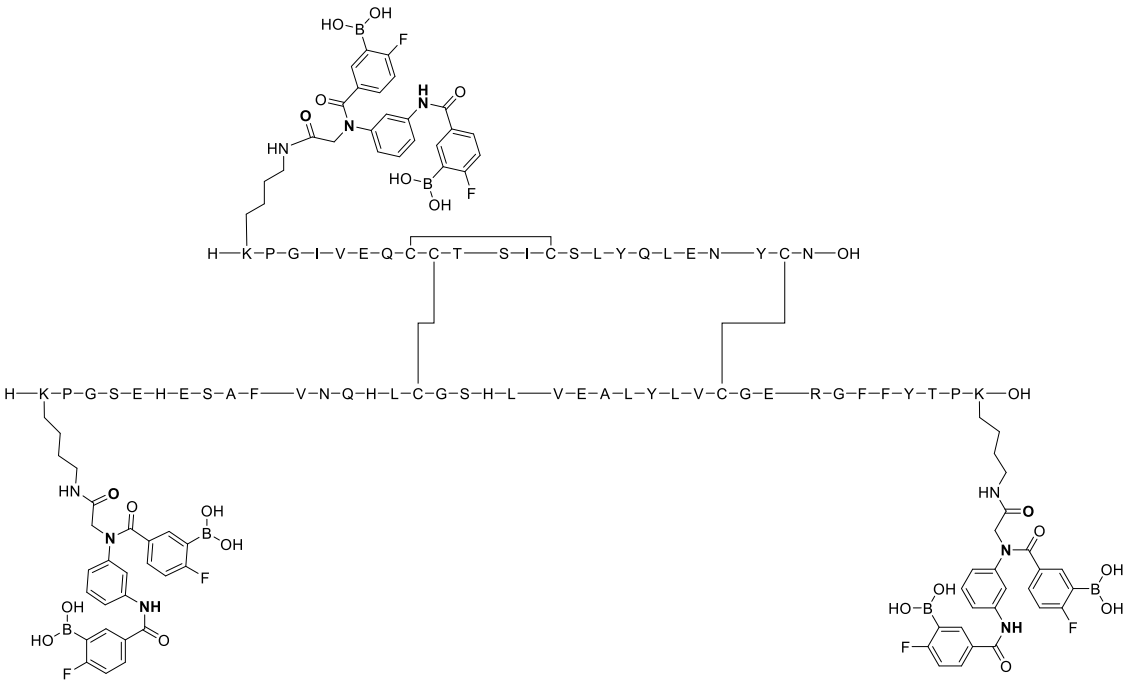
Ejemplo 64:



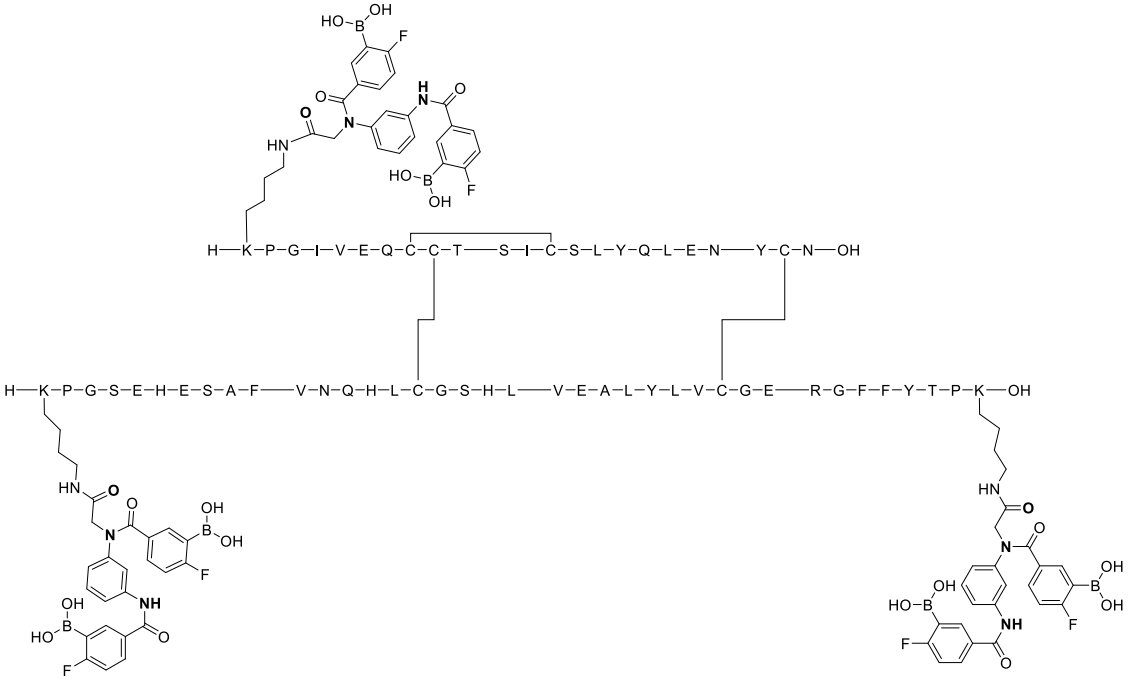
Ejemplo 65:



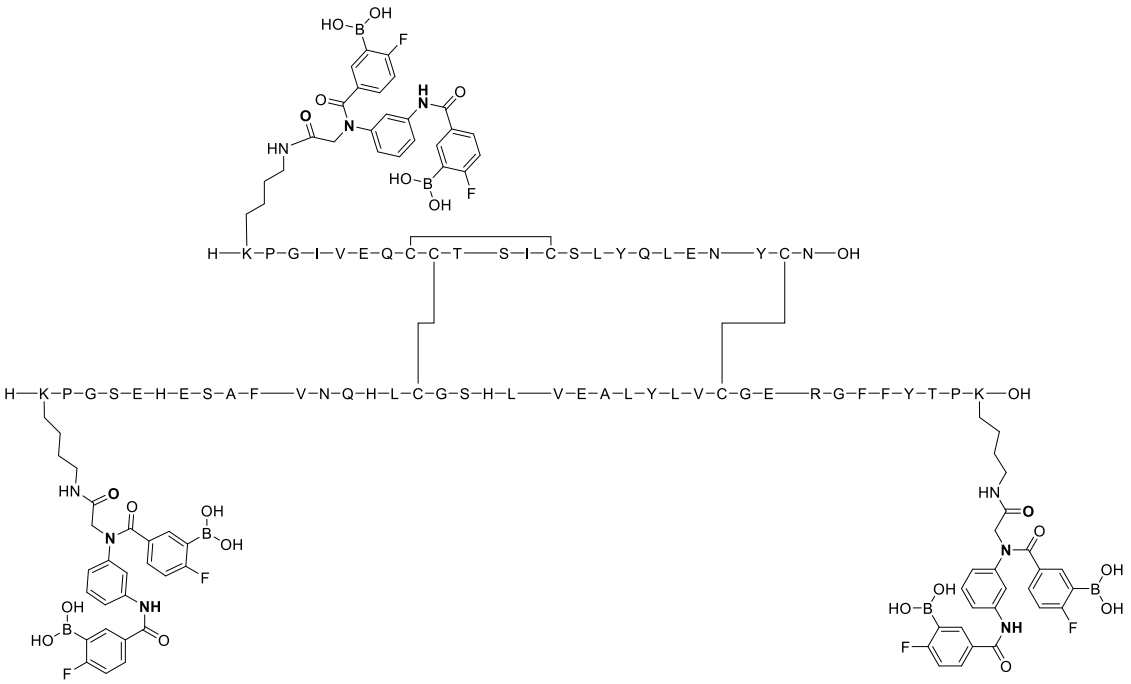
Ejemplo 66:



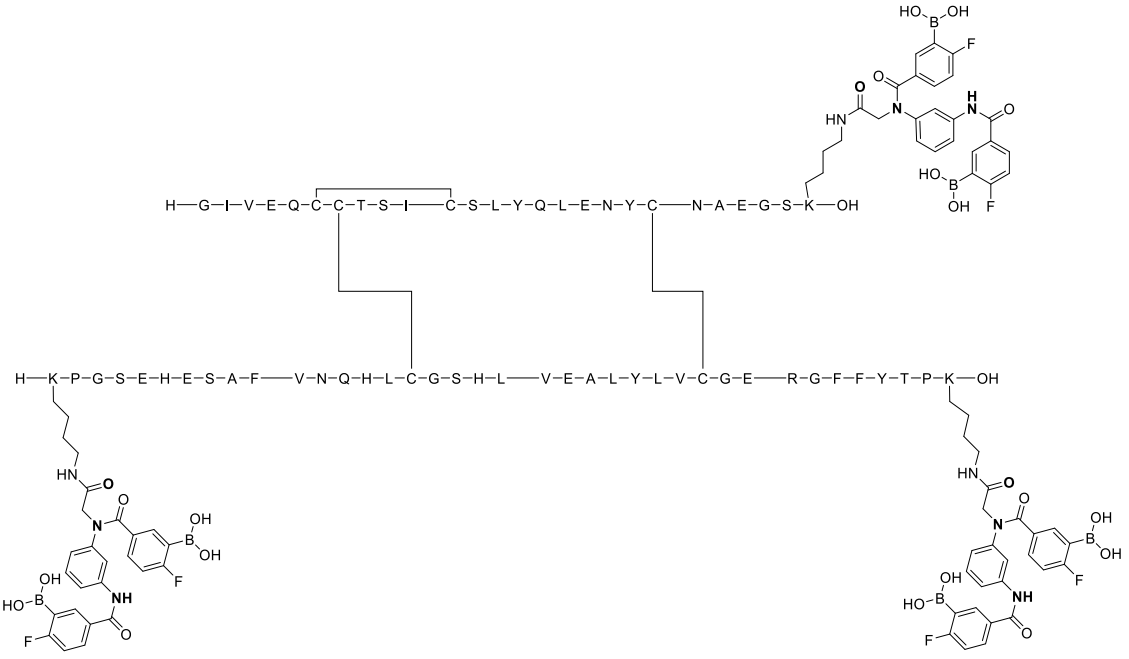
Ejemplo 67:



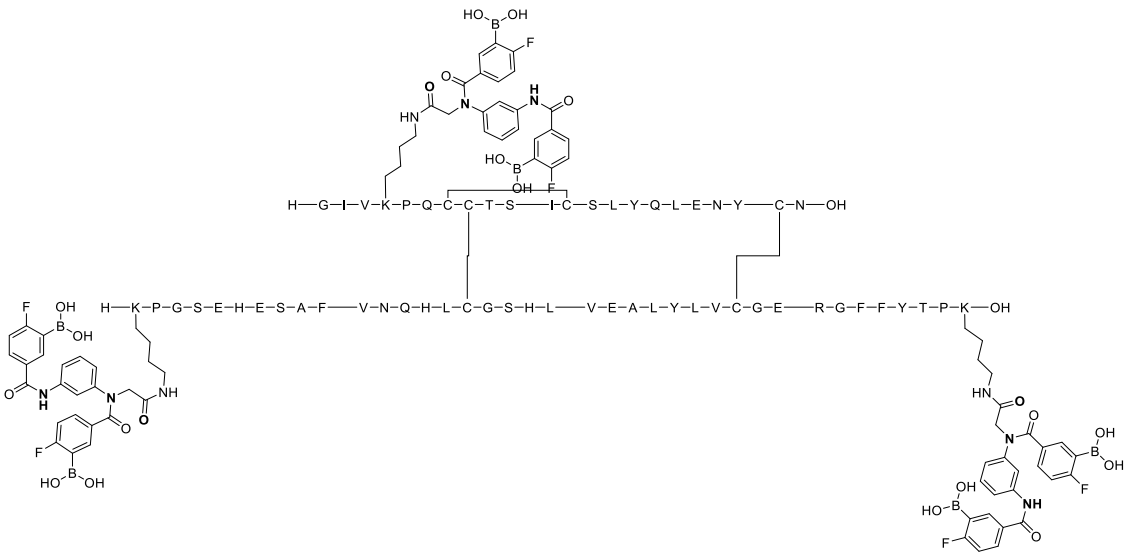
Ejemplo 68:



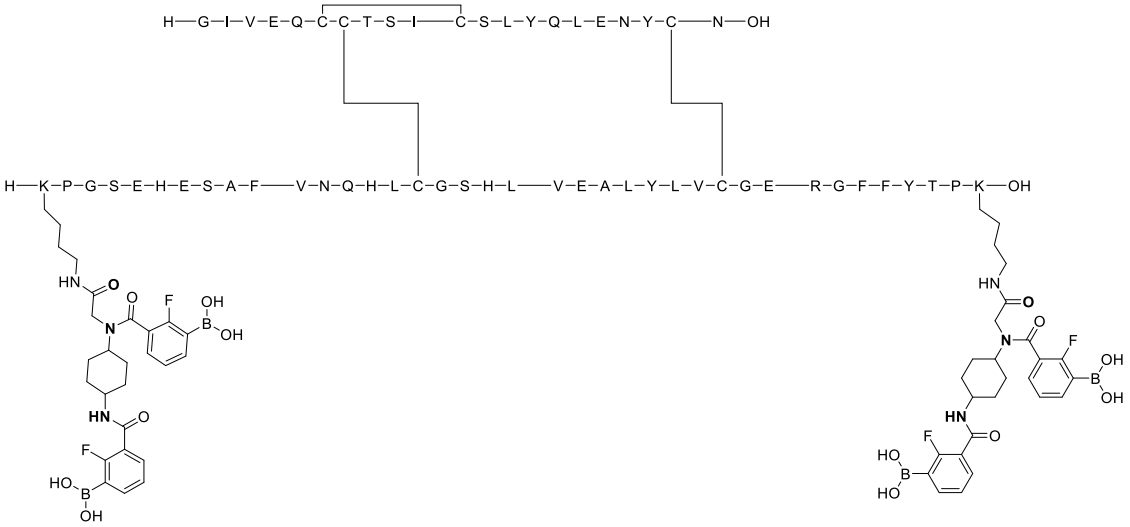
Ejemplo 69:



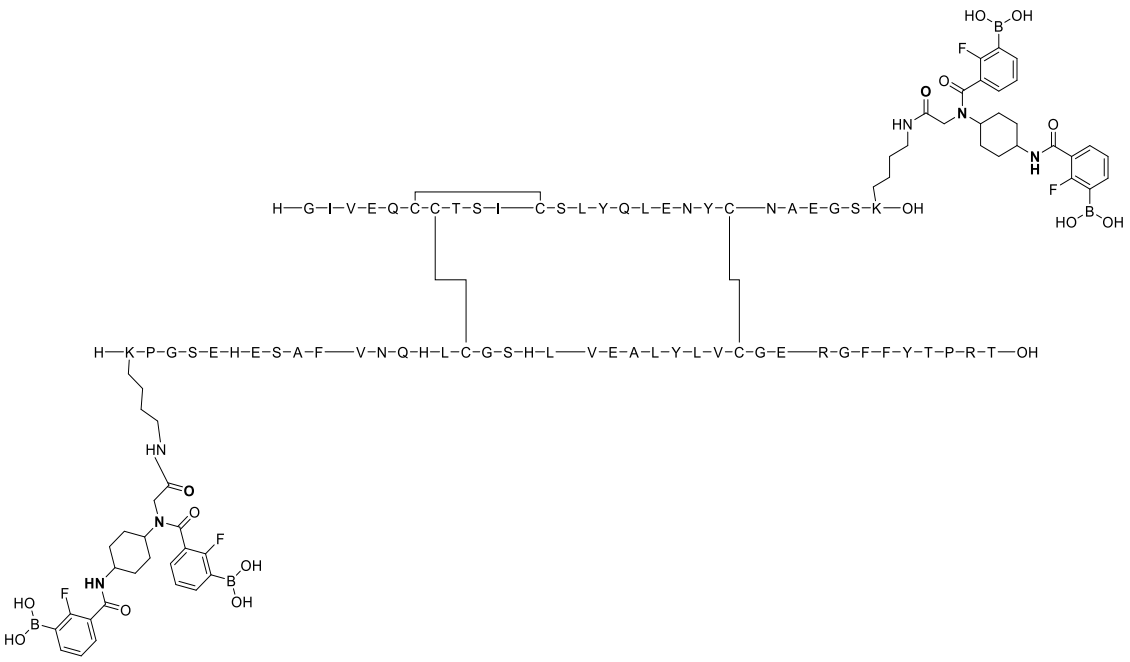
Ejemplo 70:



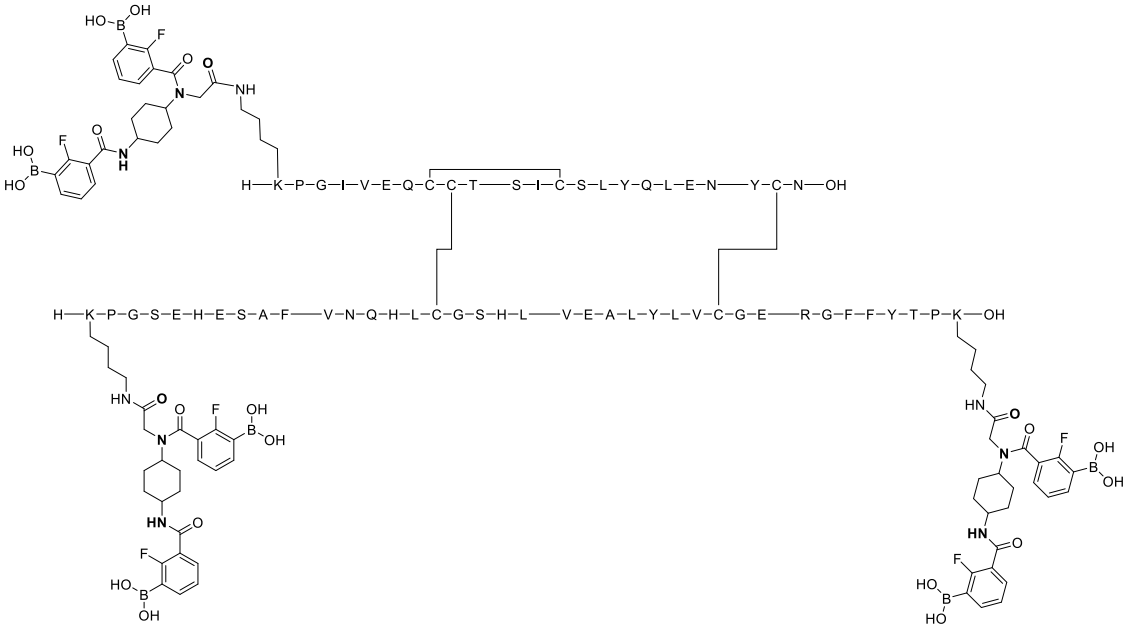
Ejemplo 71:



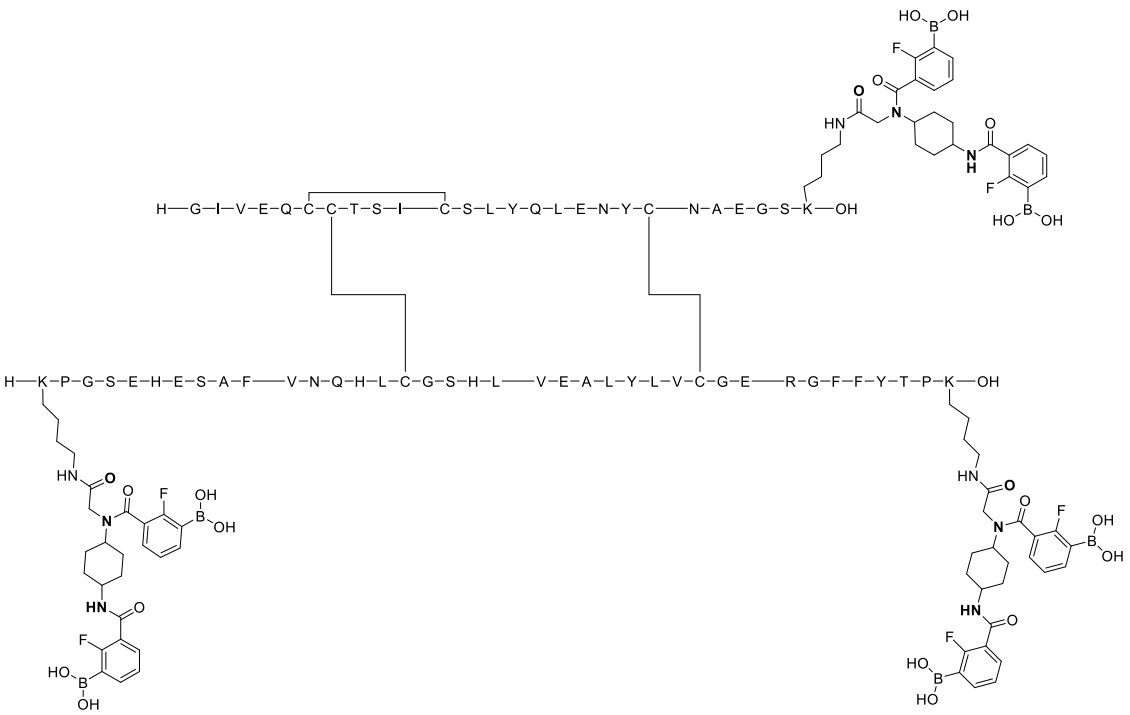
Ejemplo 72:



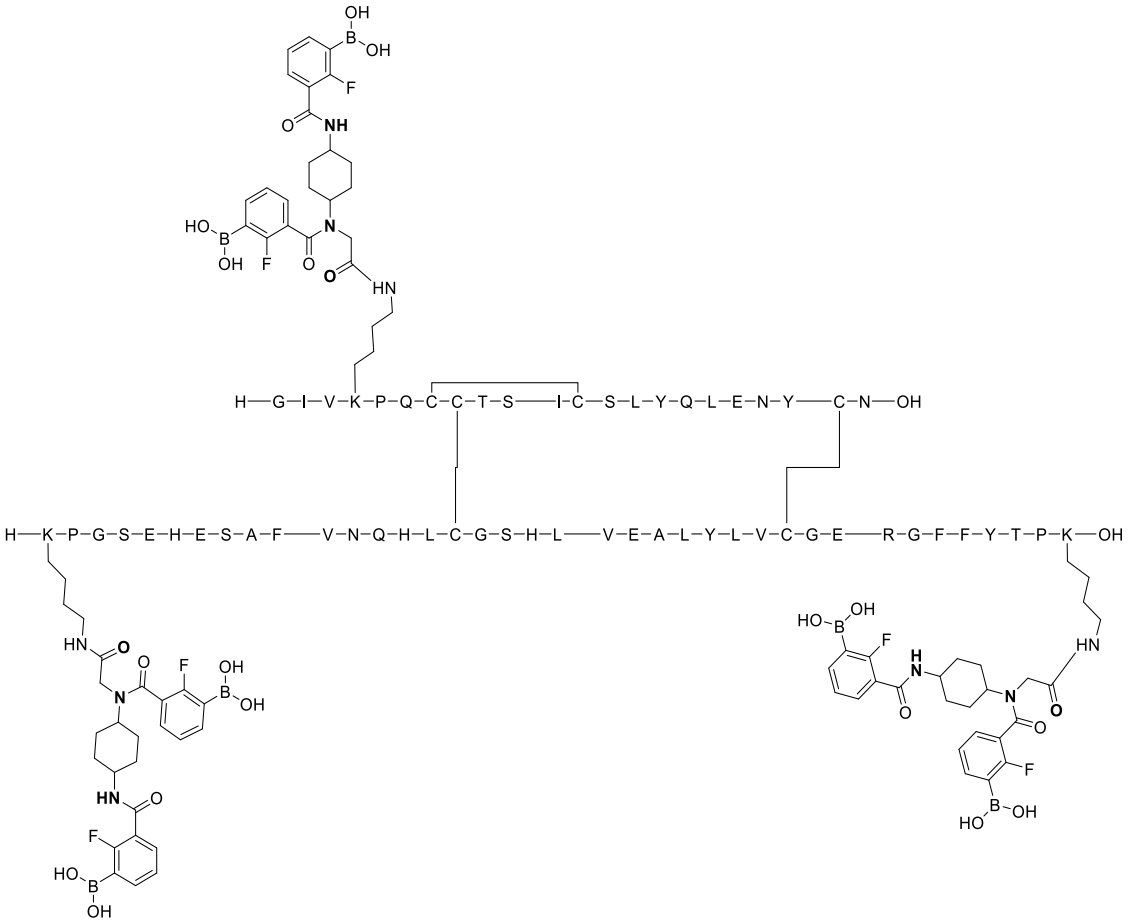
Ejemplo 73:



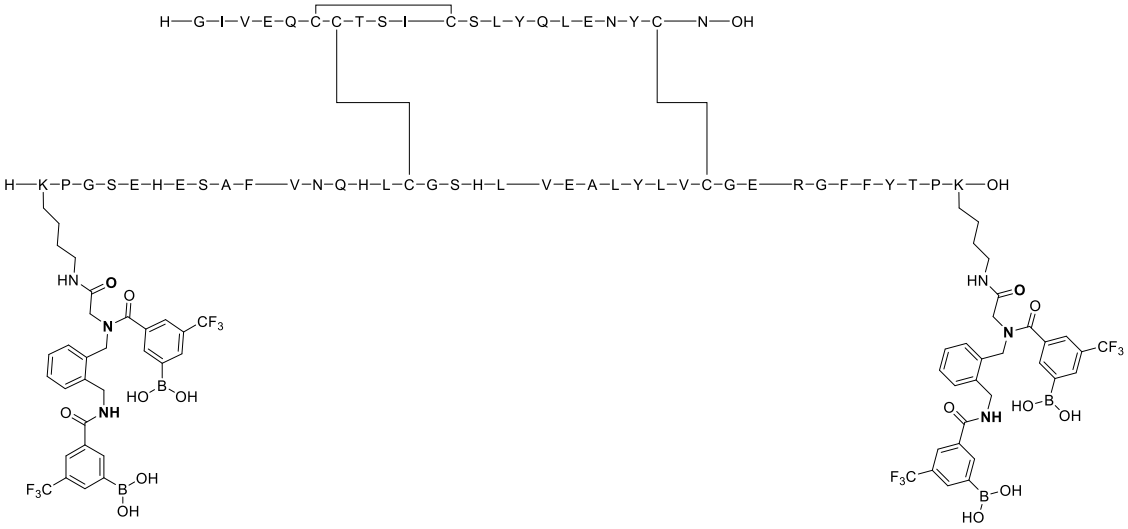
Ejemplo 74:



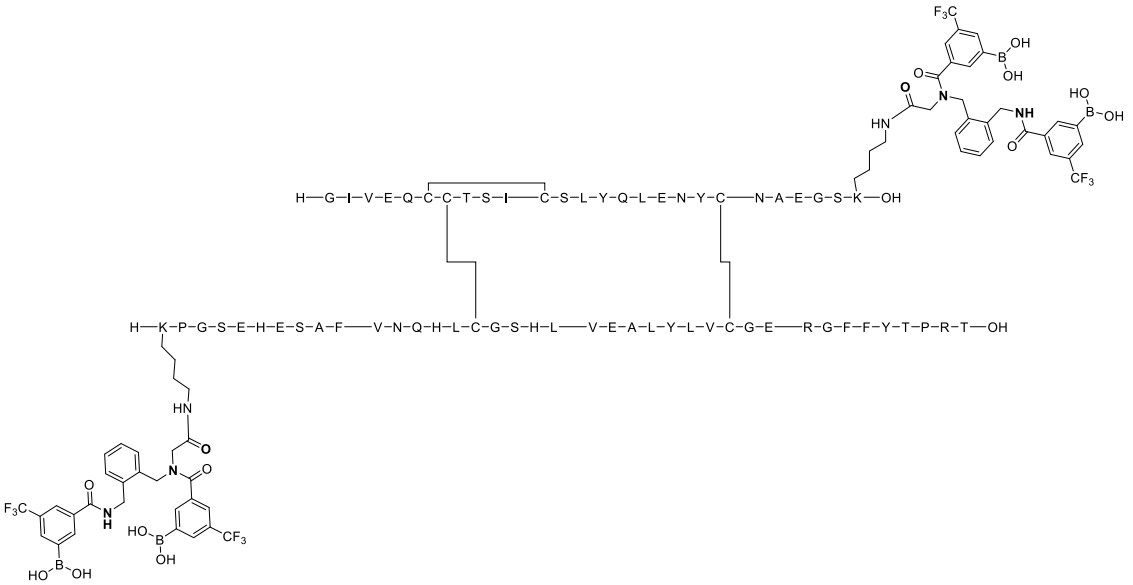
Ejemplo 75:



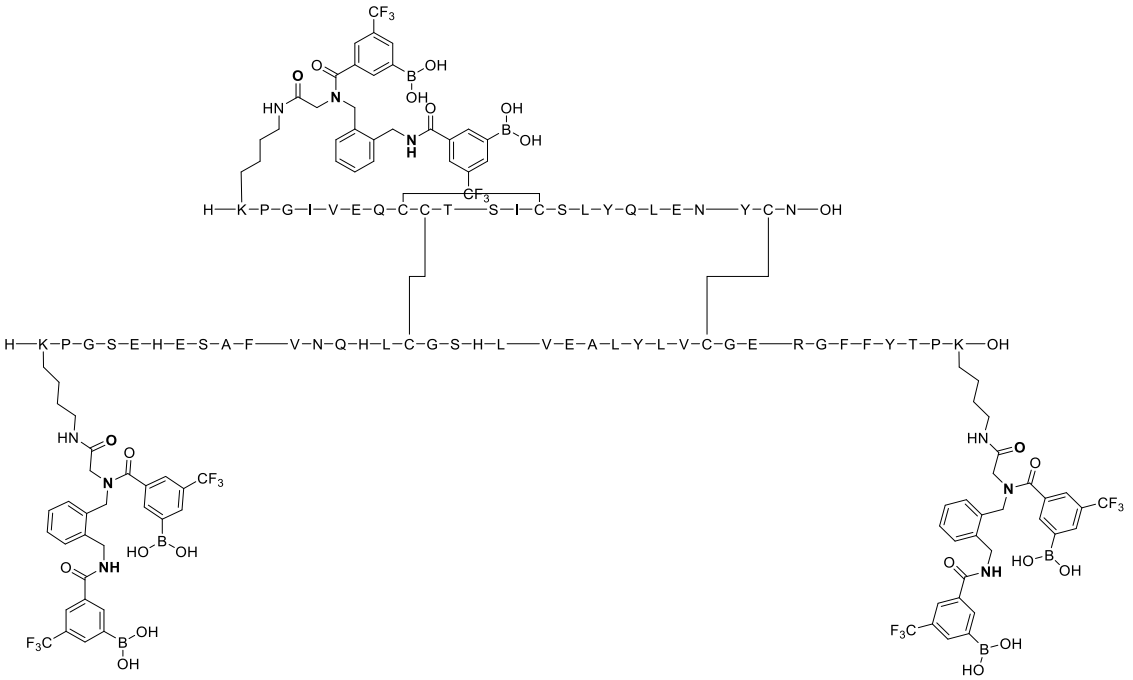
Ejemplo 76:



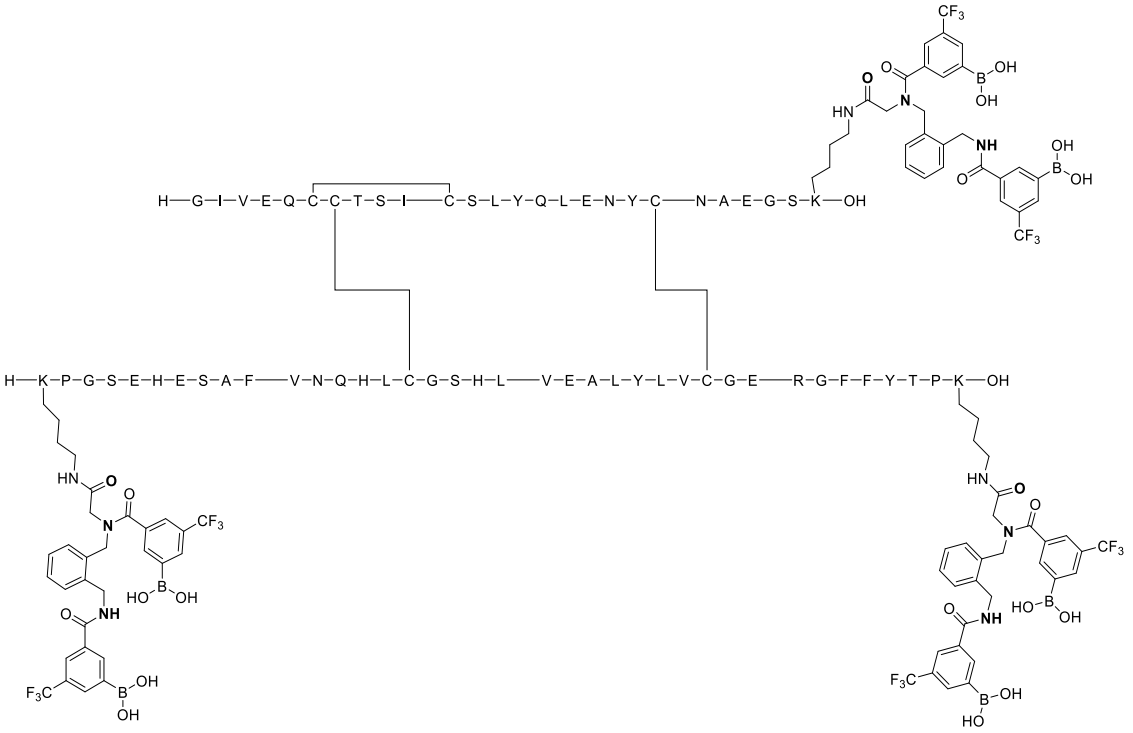
Ejemplo 77:



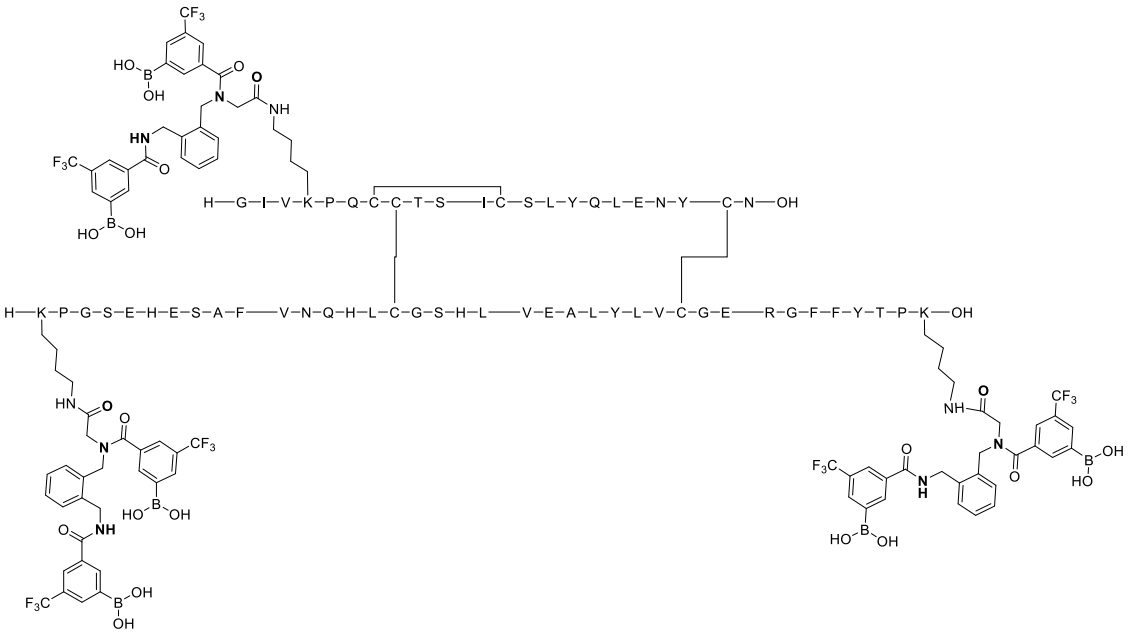
Ejemplo 78:



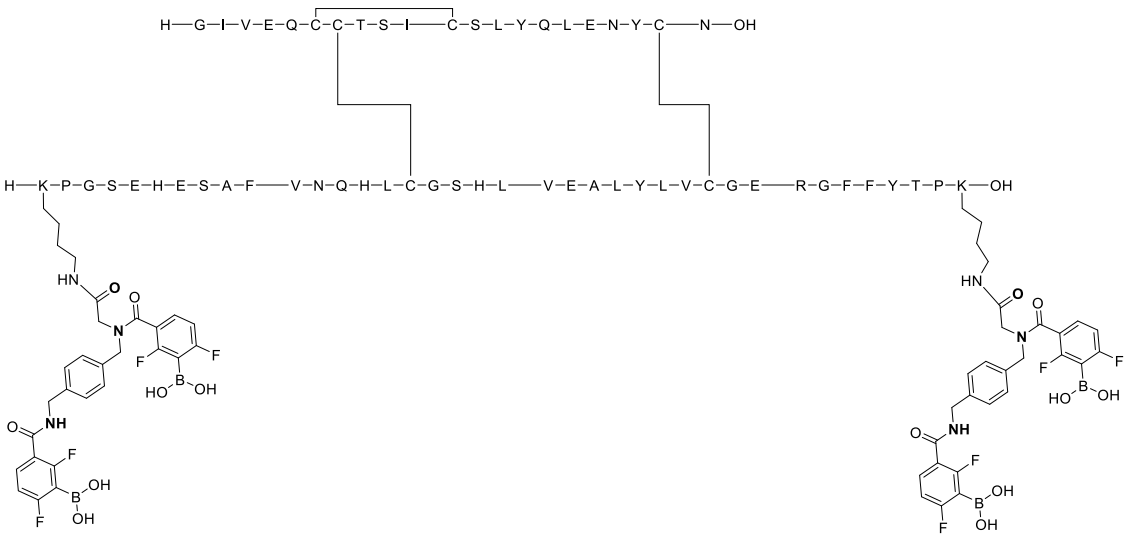
Ejemplo 79:



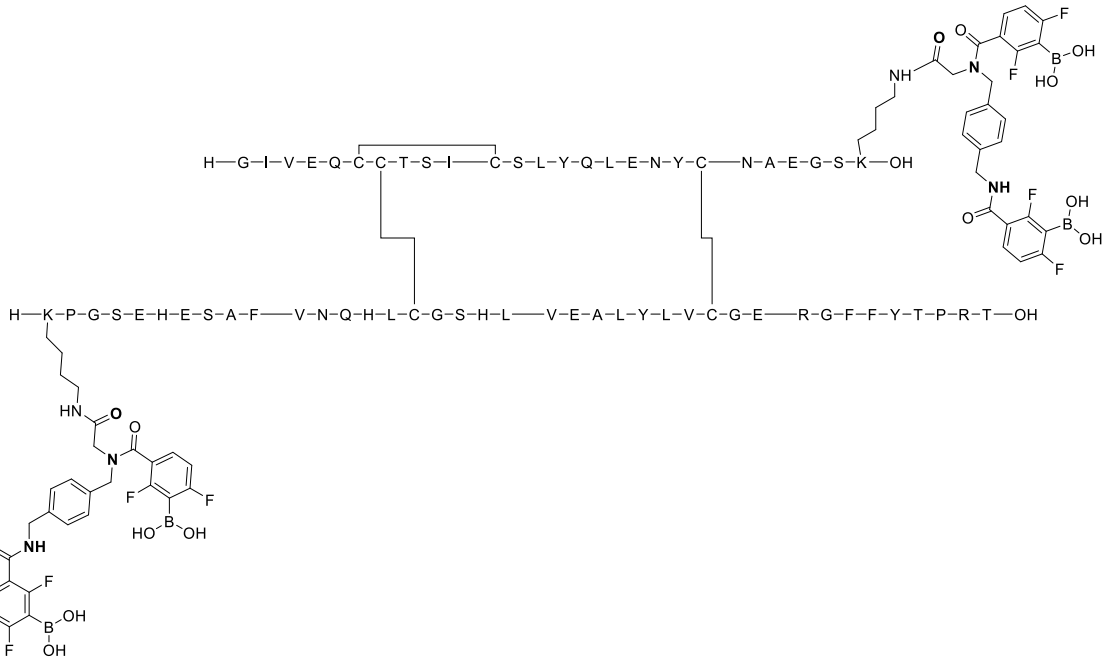
Ejemplo 80:



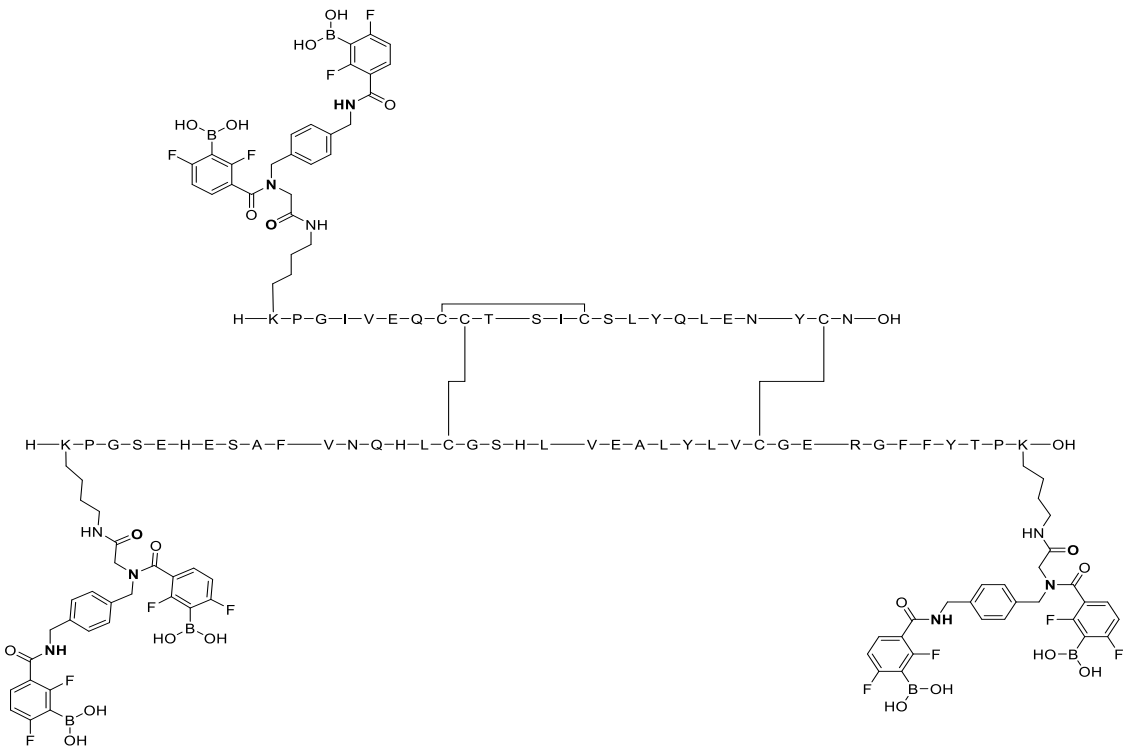
Ejemplo 81:



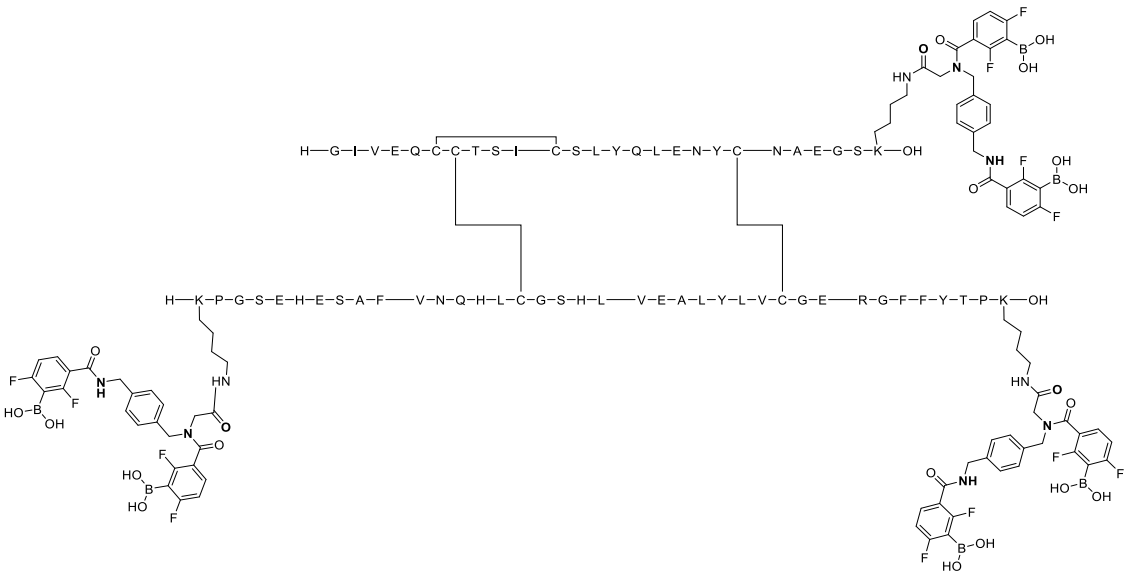
Ejemplo 82:



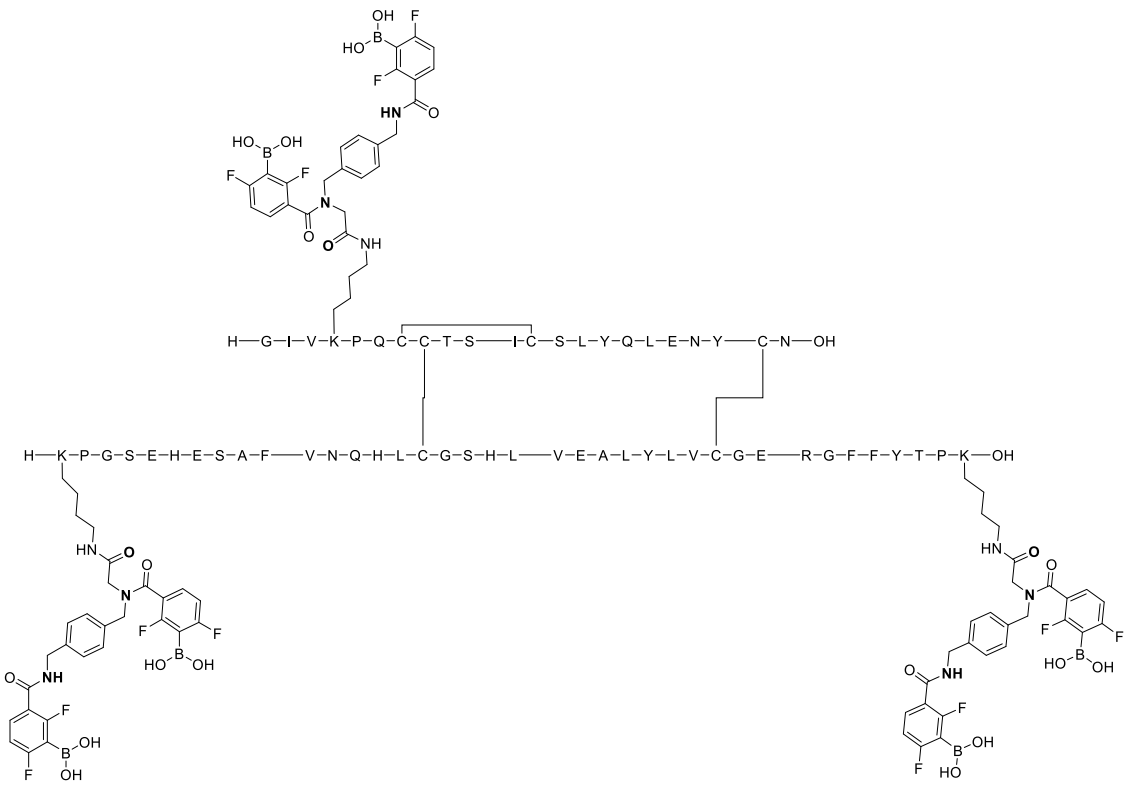
Ejemplo 83:



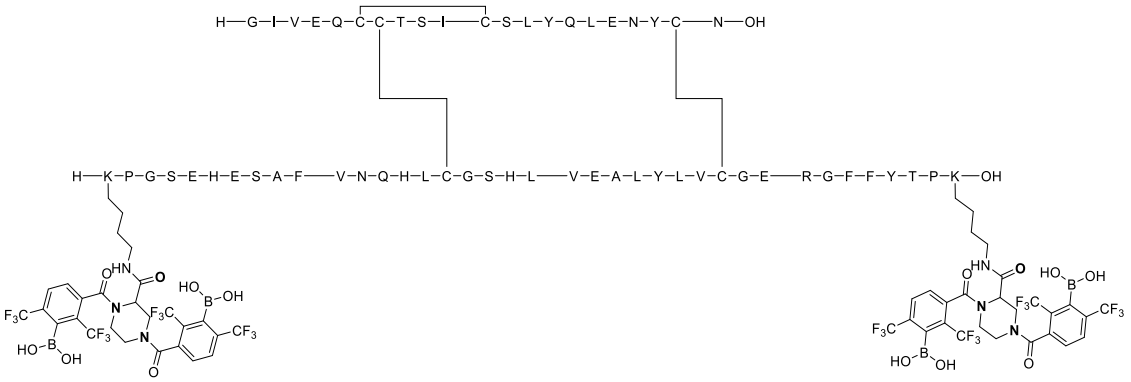
Ejemplo 84:



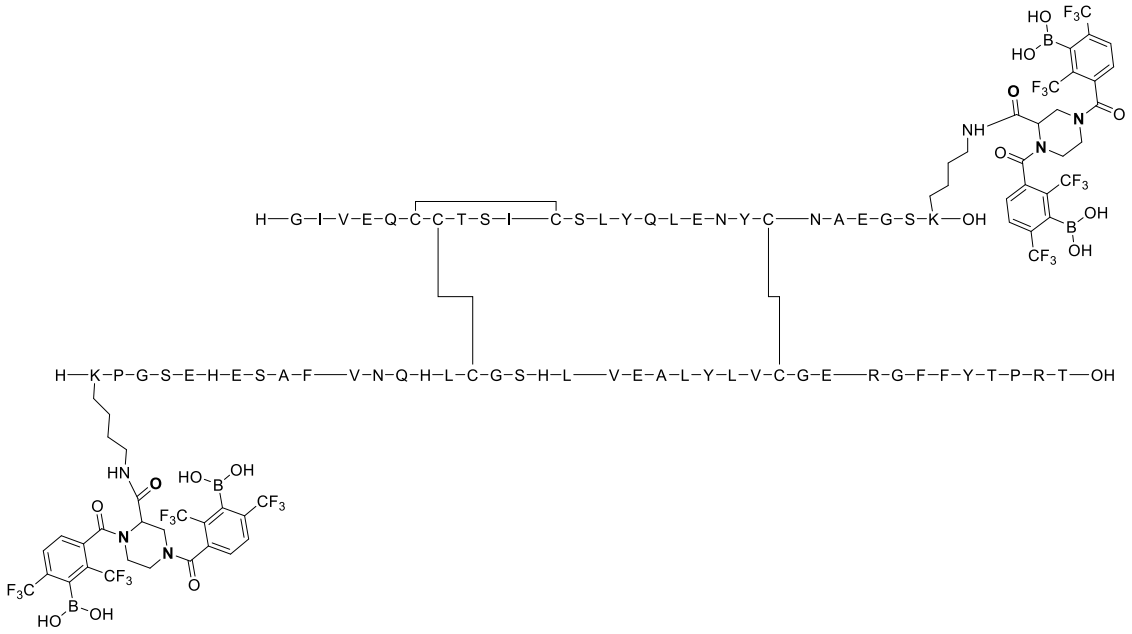
Ejemplo 85:



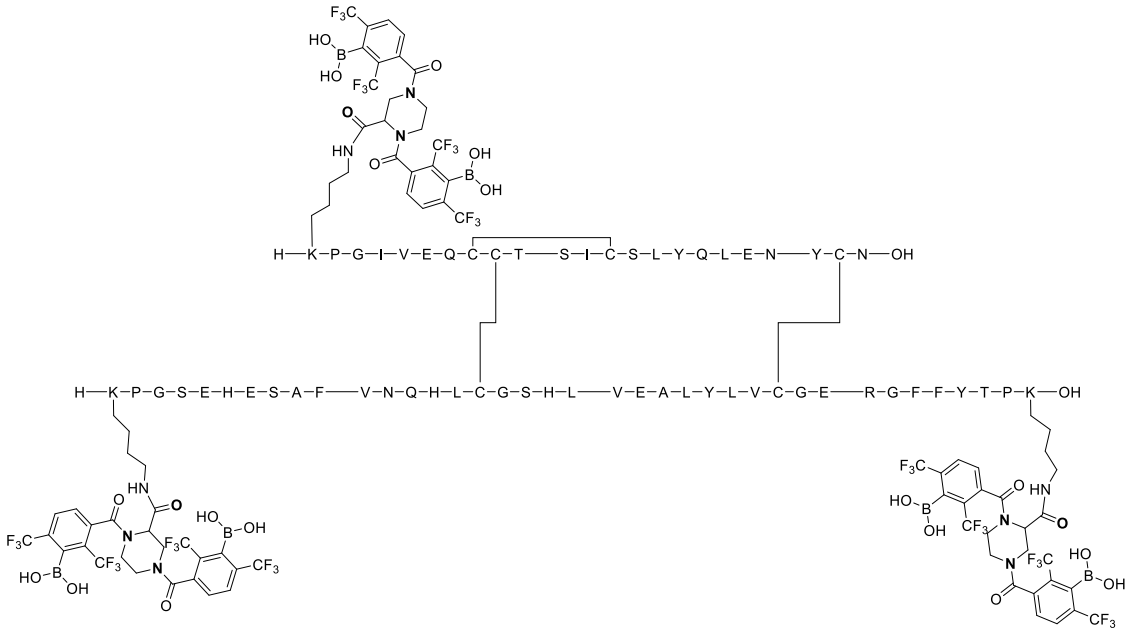
Ejemplo 86:



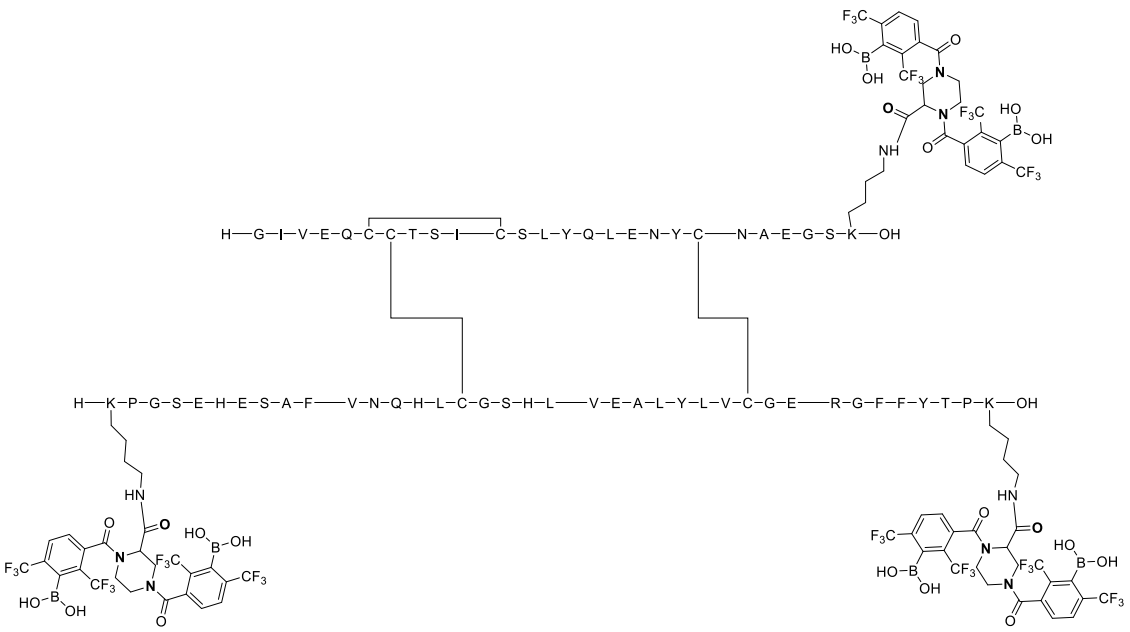
Ejemplo 87:



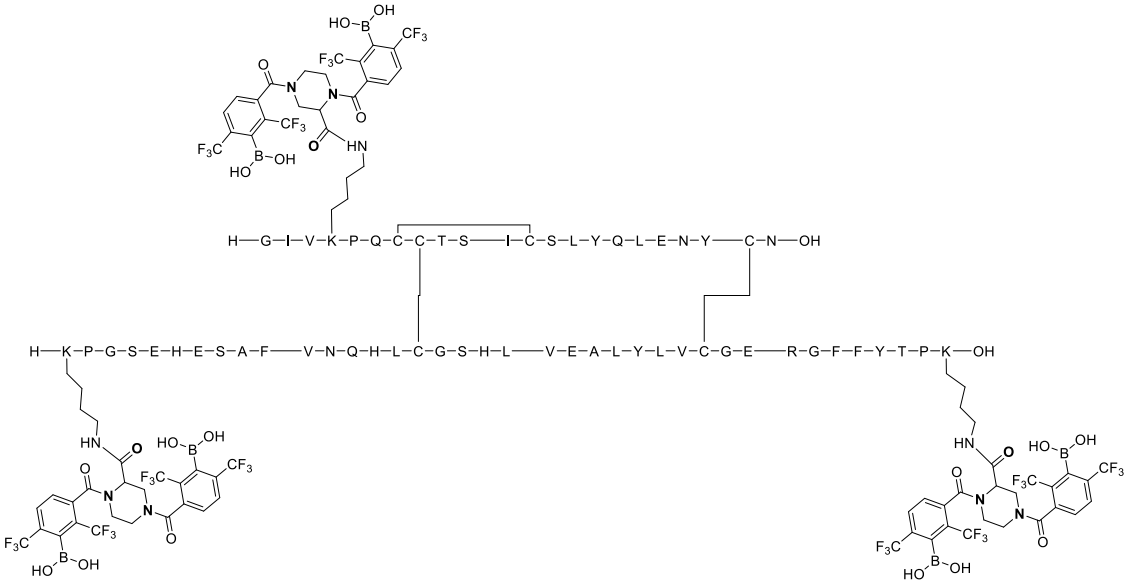
Ejemplo 88:



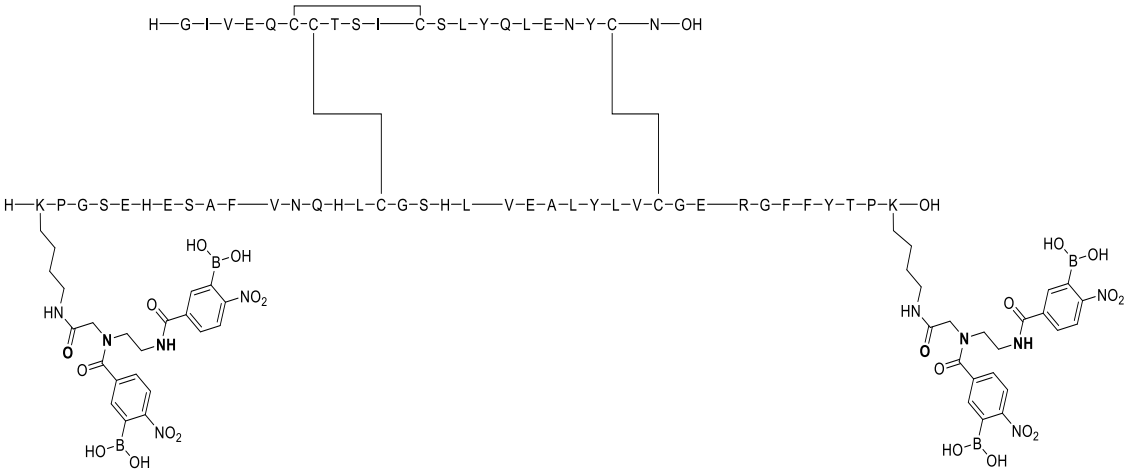
Ejemplo 89:



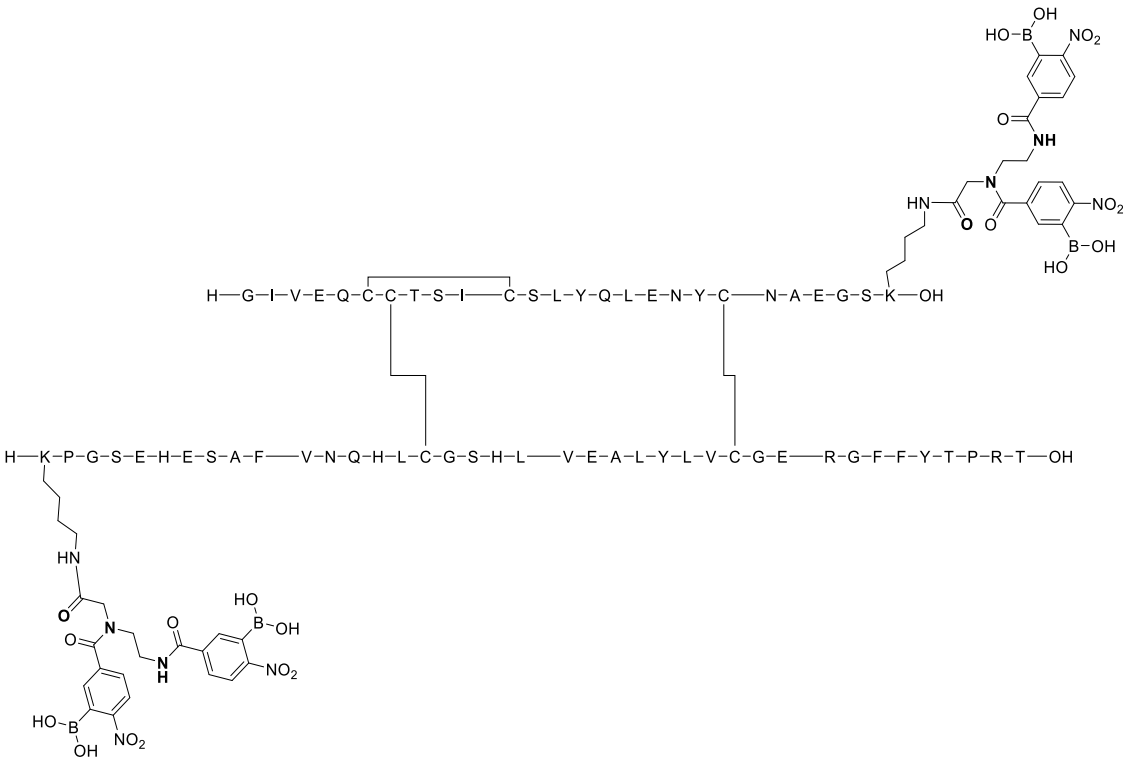
Ejemplo 90:



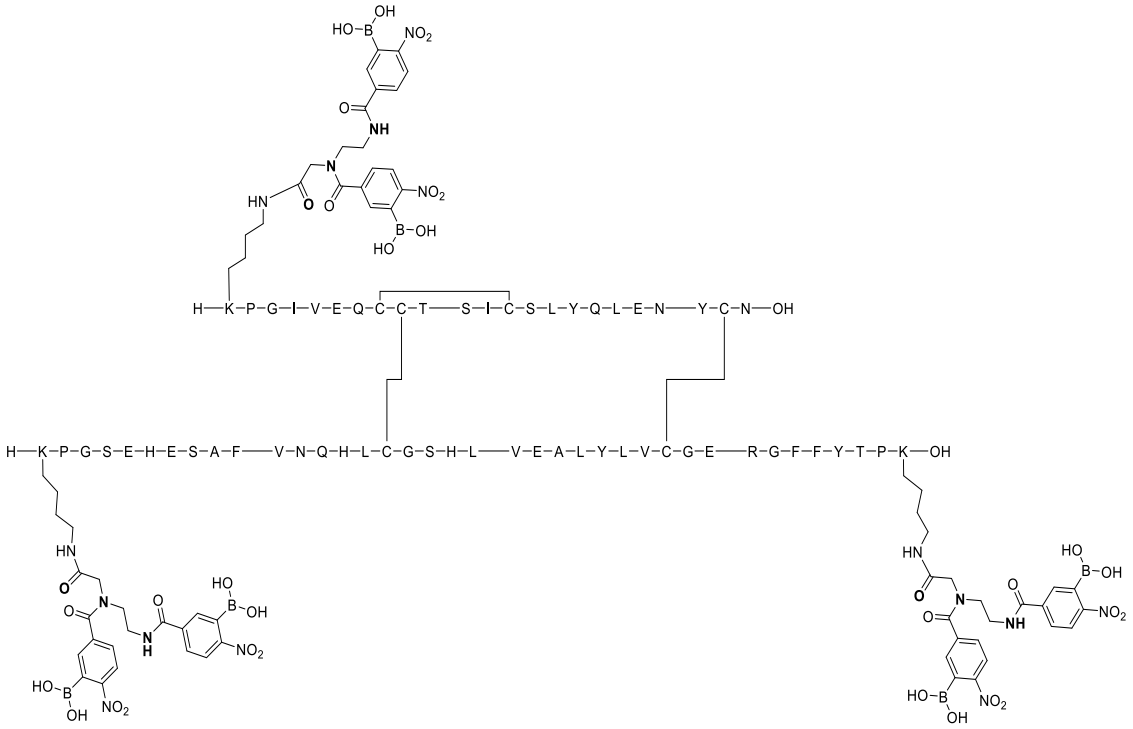
Ejemplo 91:



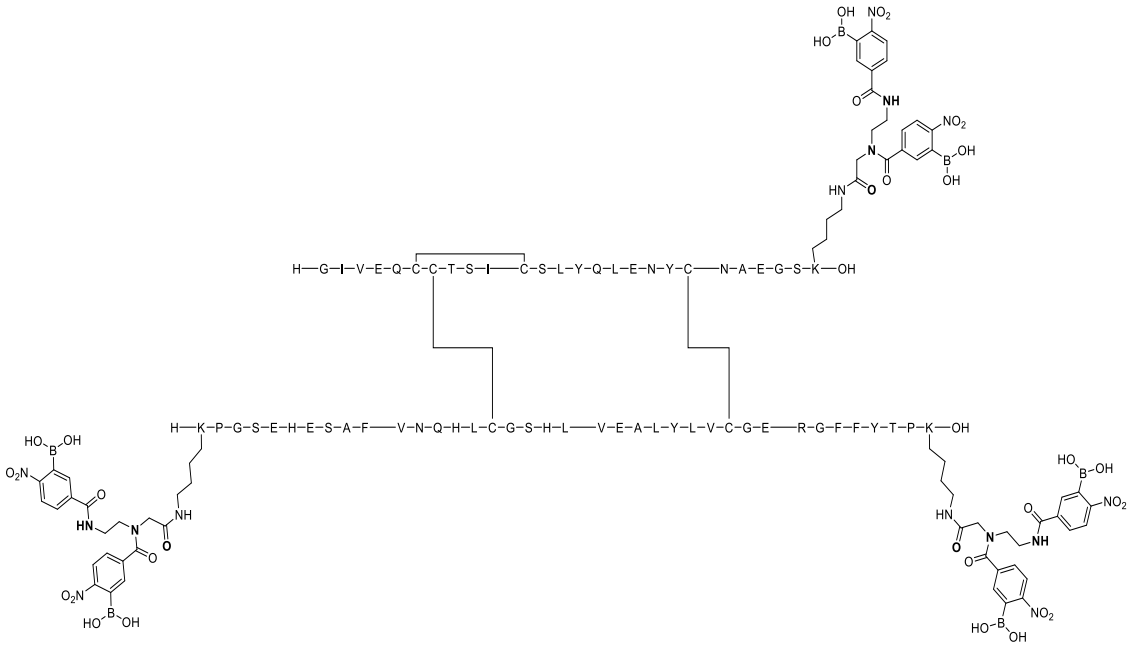
Ejemplo 92:



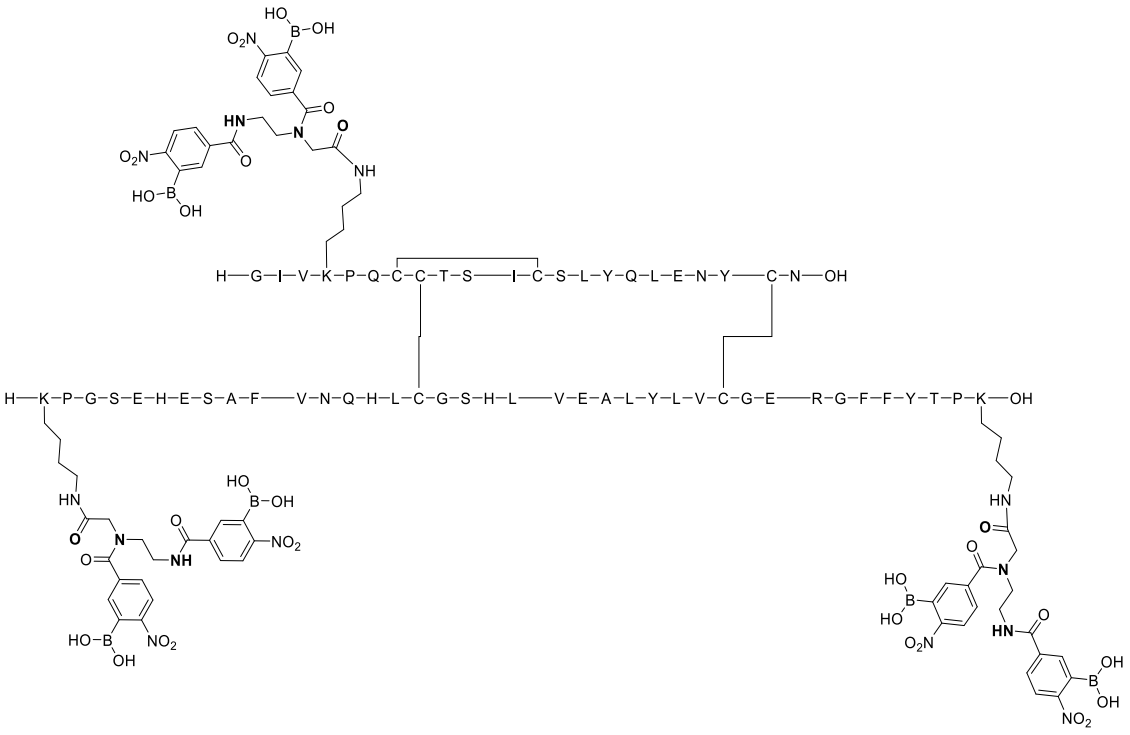
Ejemplo 93:



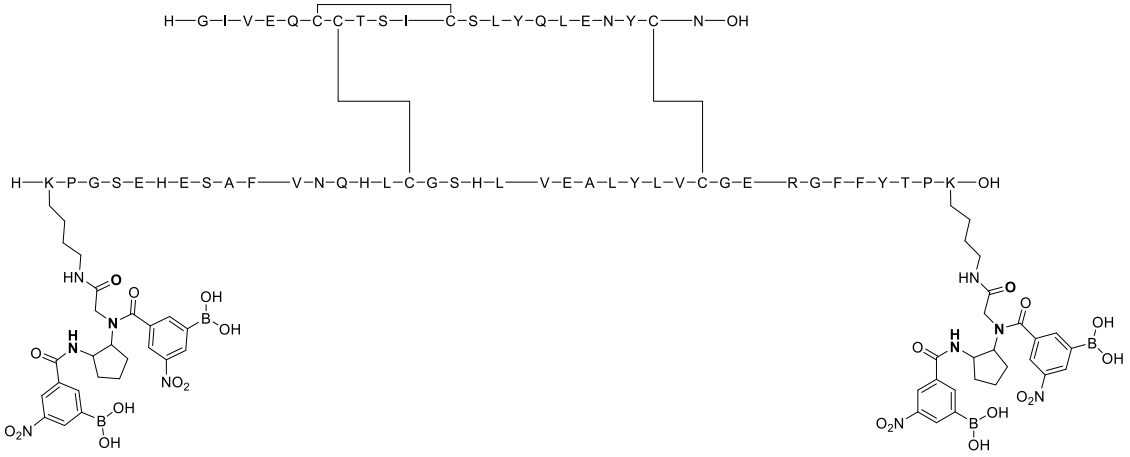
Ejemplo 94:



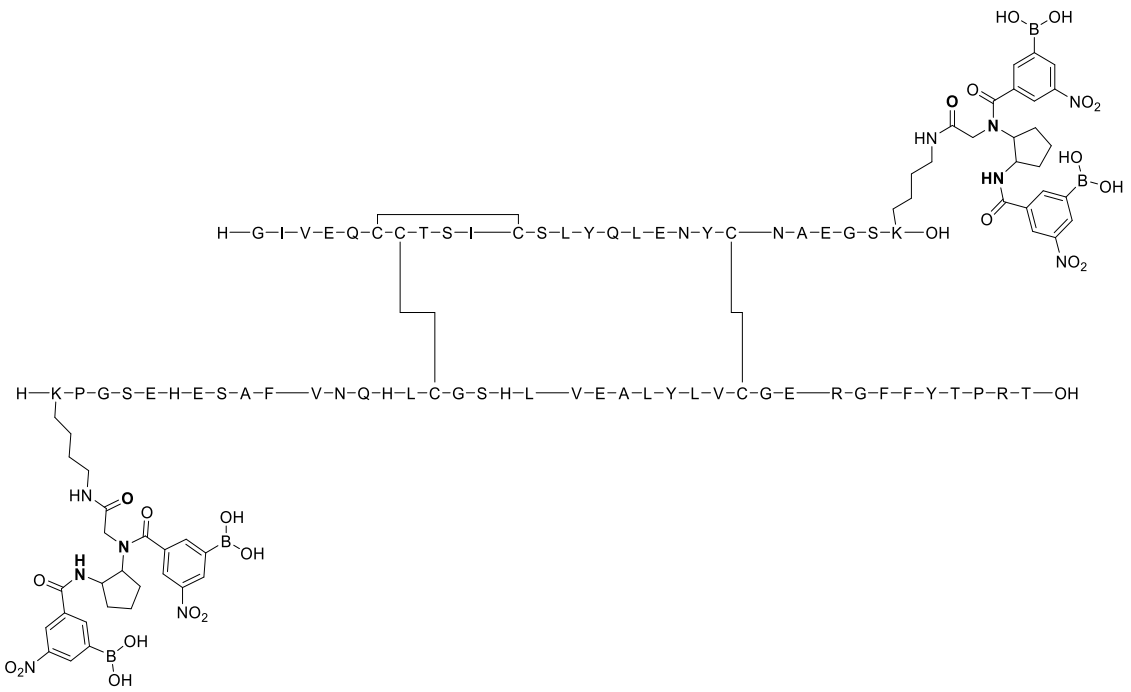
Ejemplo 95:



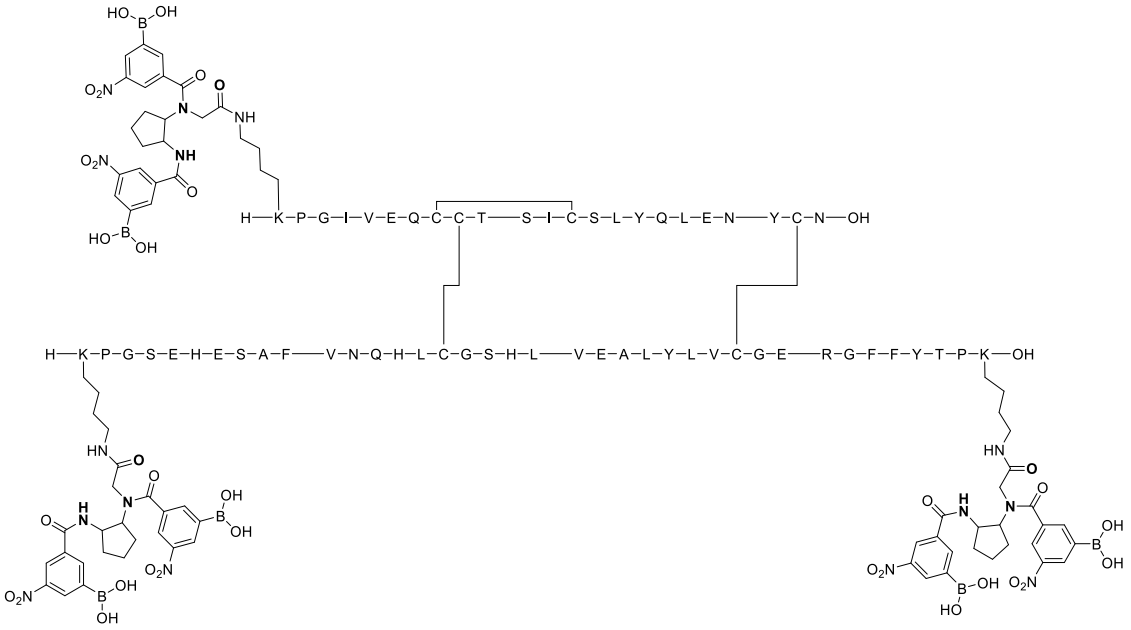
Ejemplo 96:



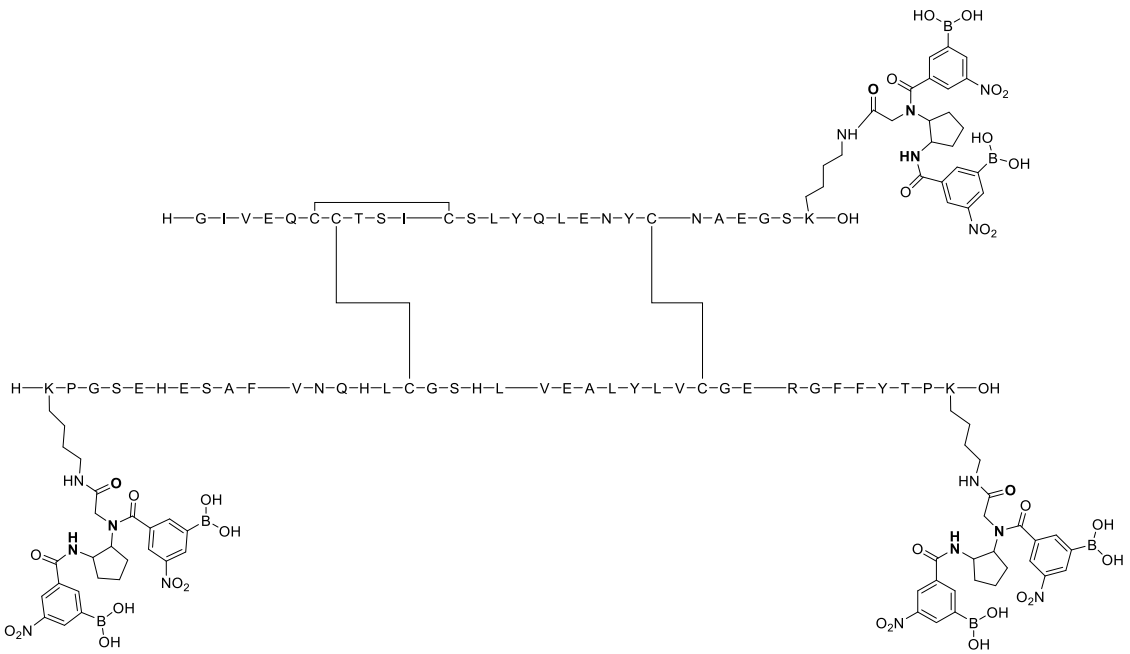
Ejemplo 97:



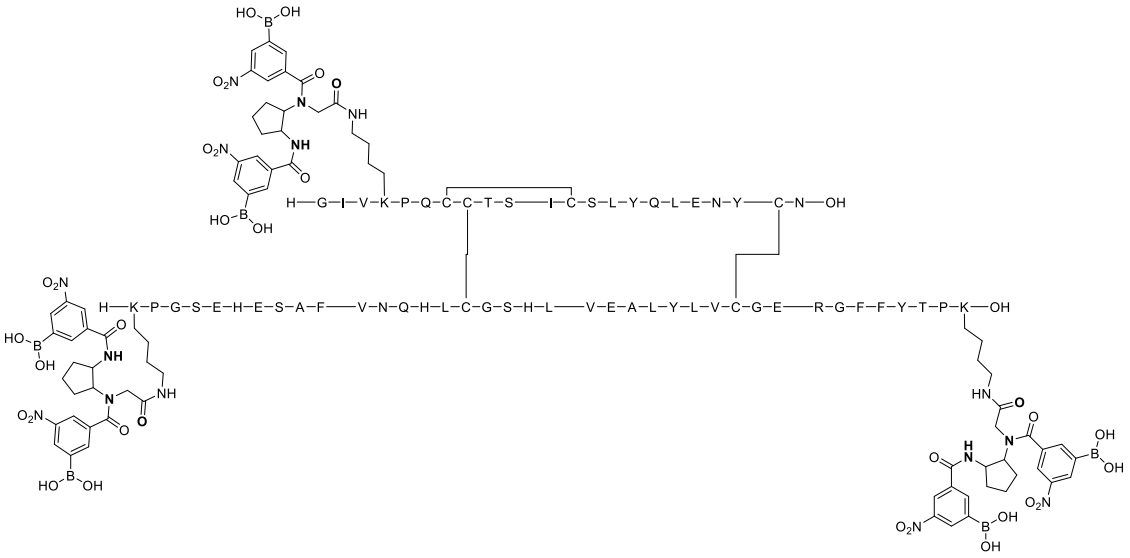
Ejemplo 98:



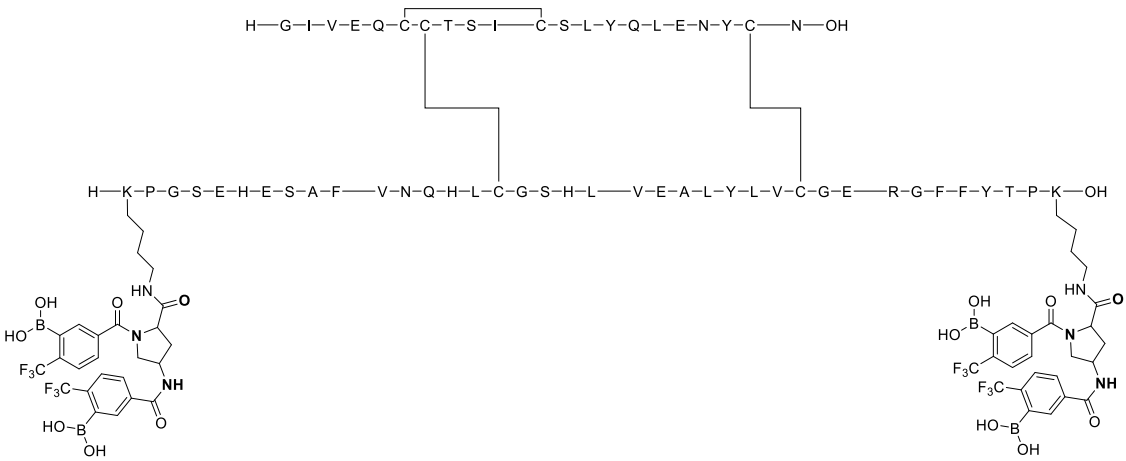
Ejemplo 99:



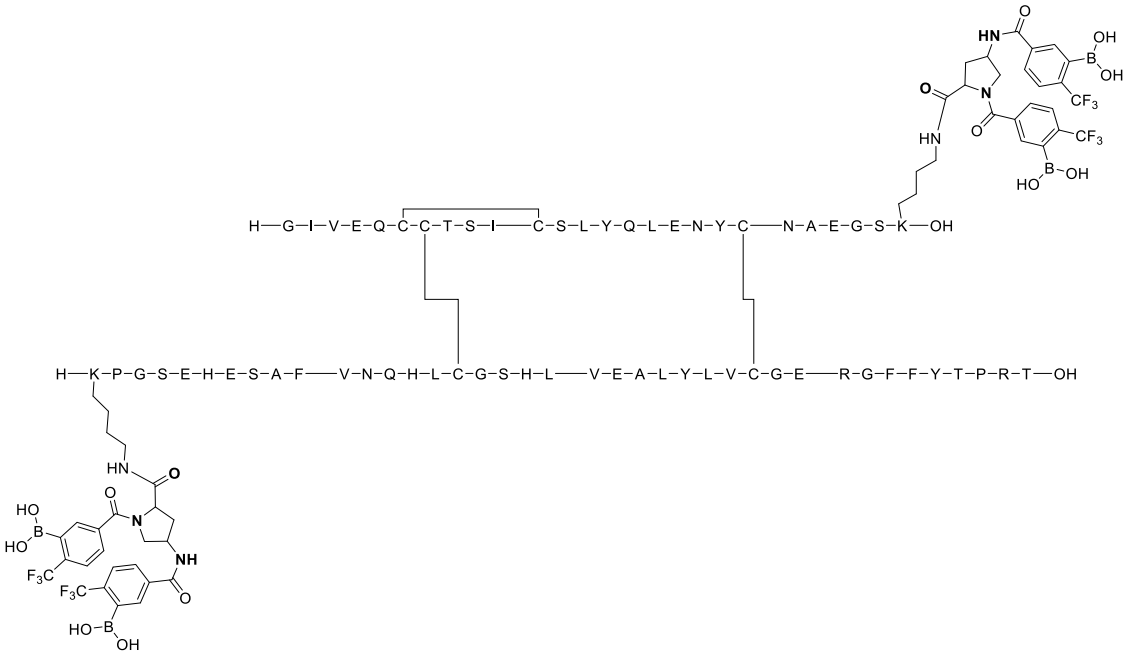
Ejemplo 100:



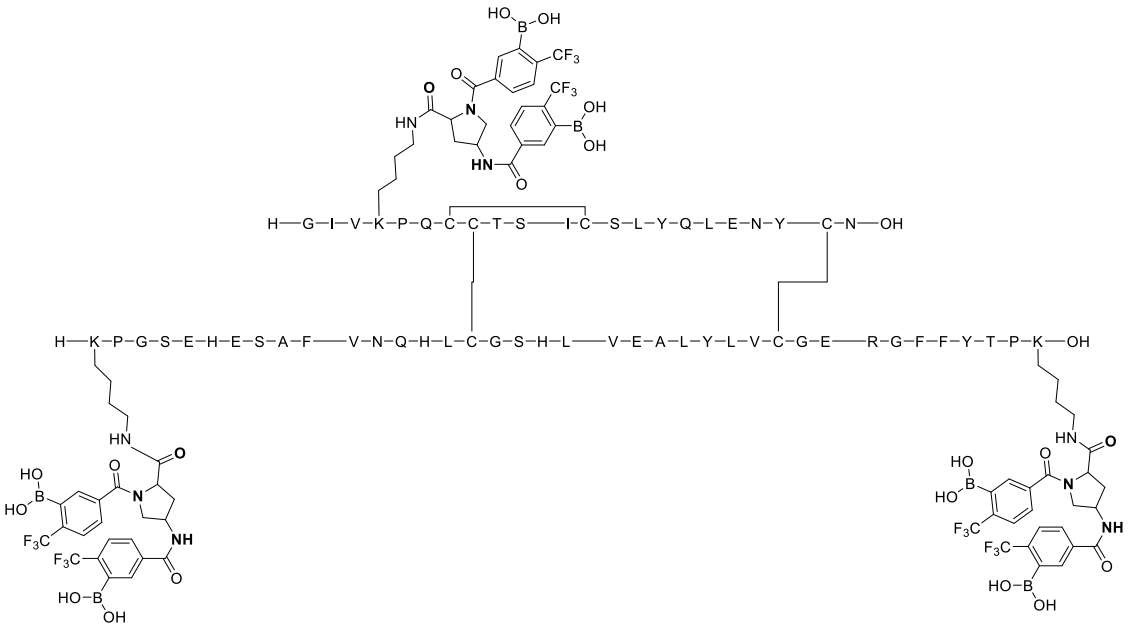
Ejemplo 101:



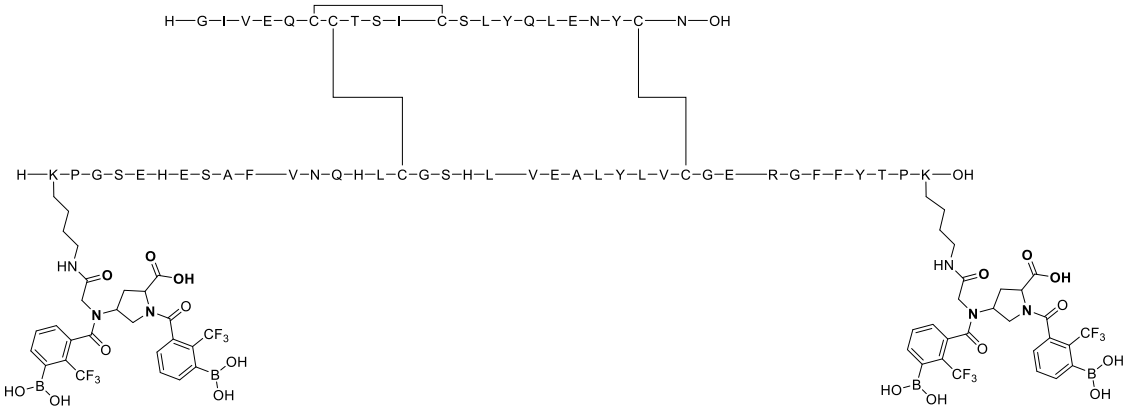
Ejemplo 102:



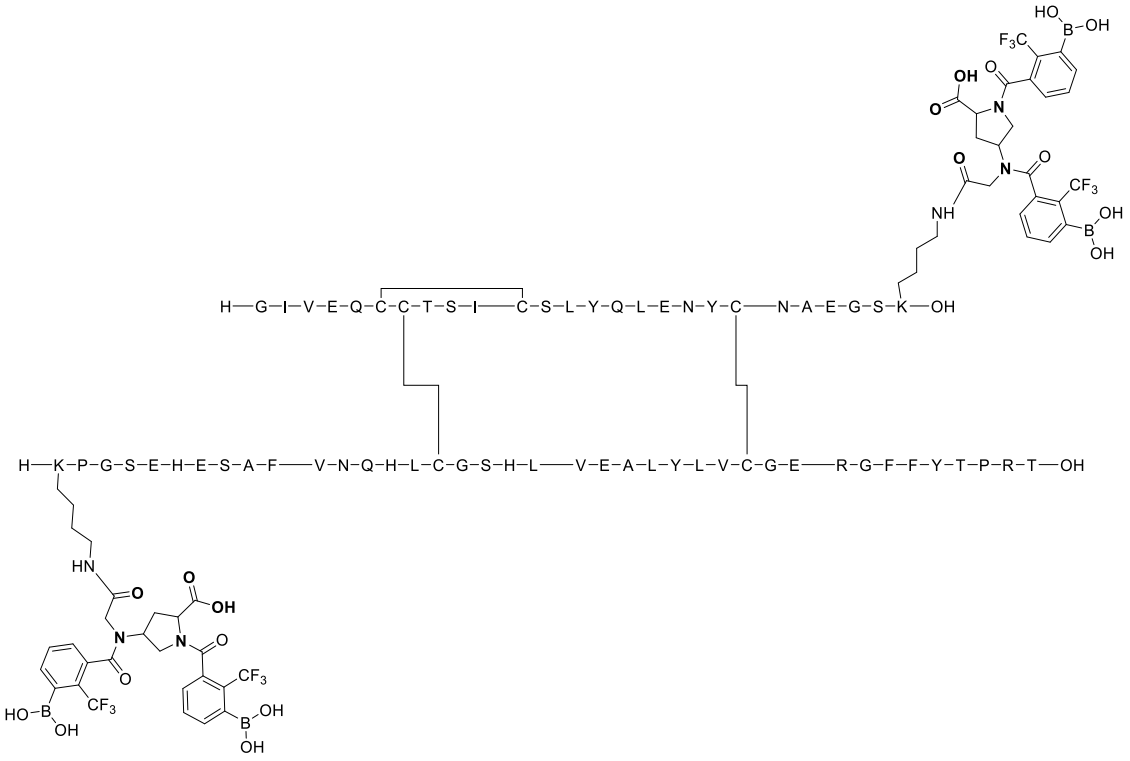
Ejemplo 103:



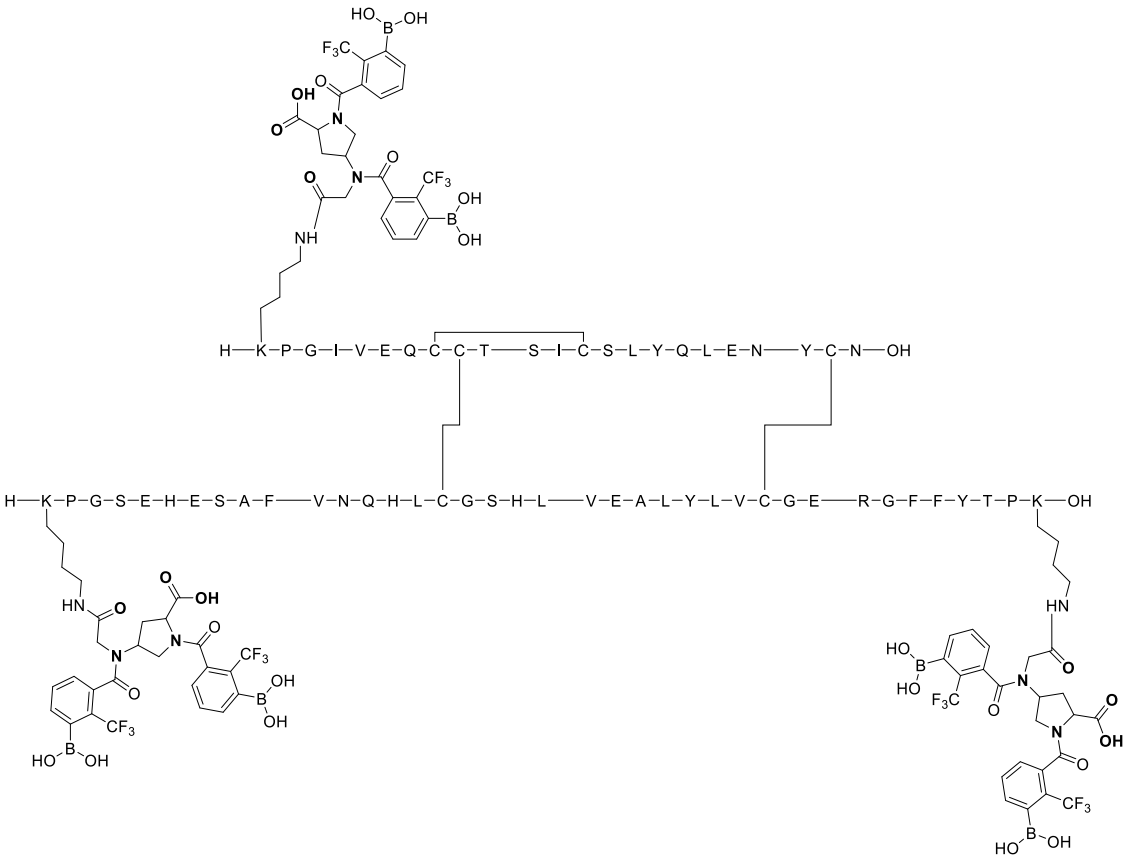
Ejemplo 104:



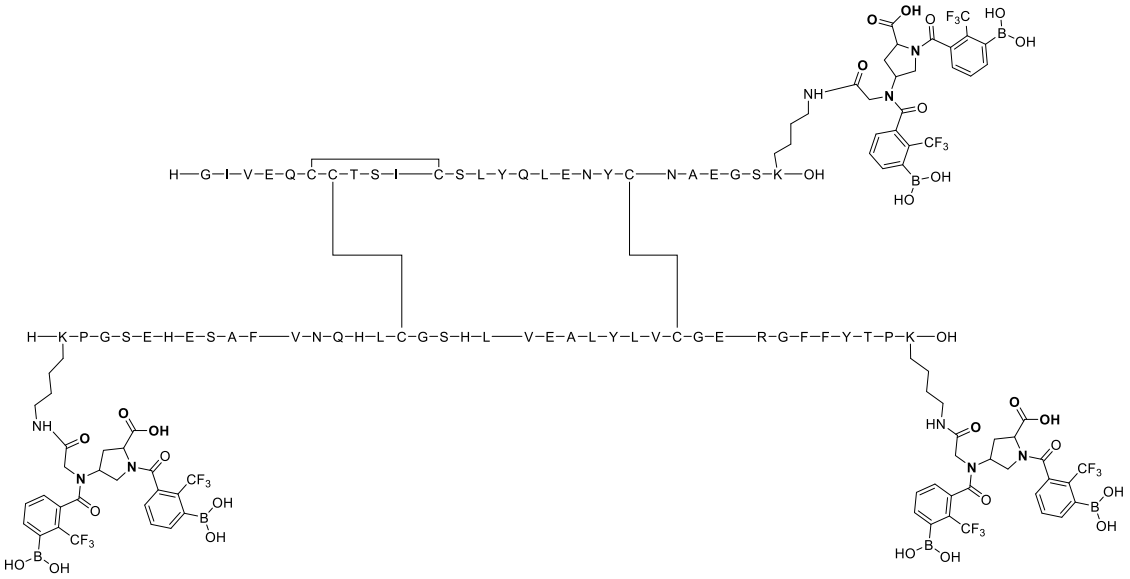
Ejemplo 105:



Ejemplo 106:

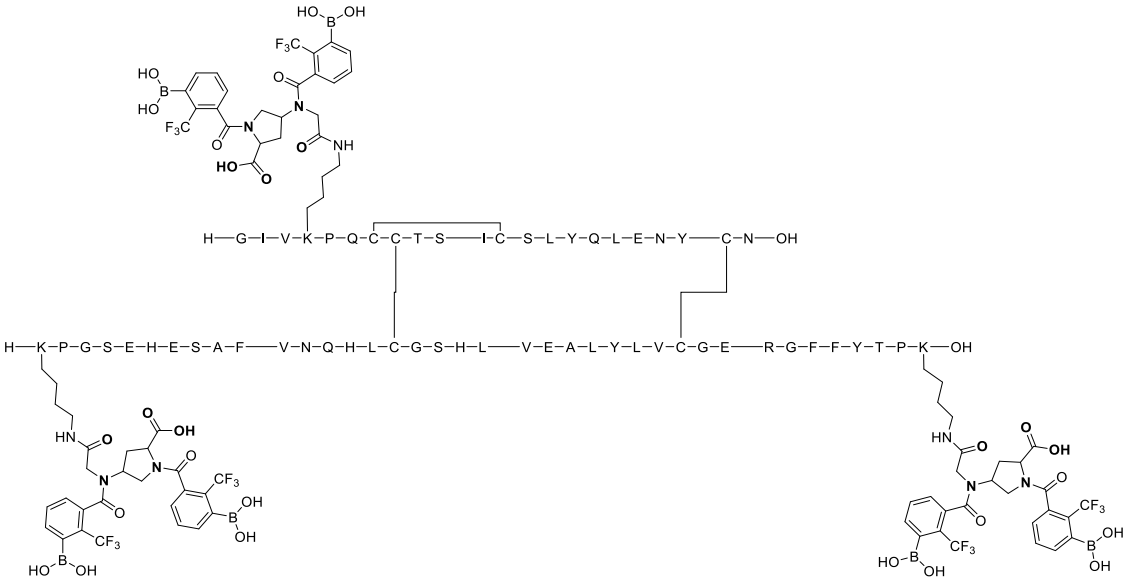


Ejemplo 107:

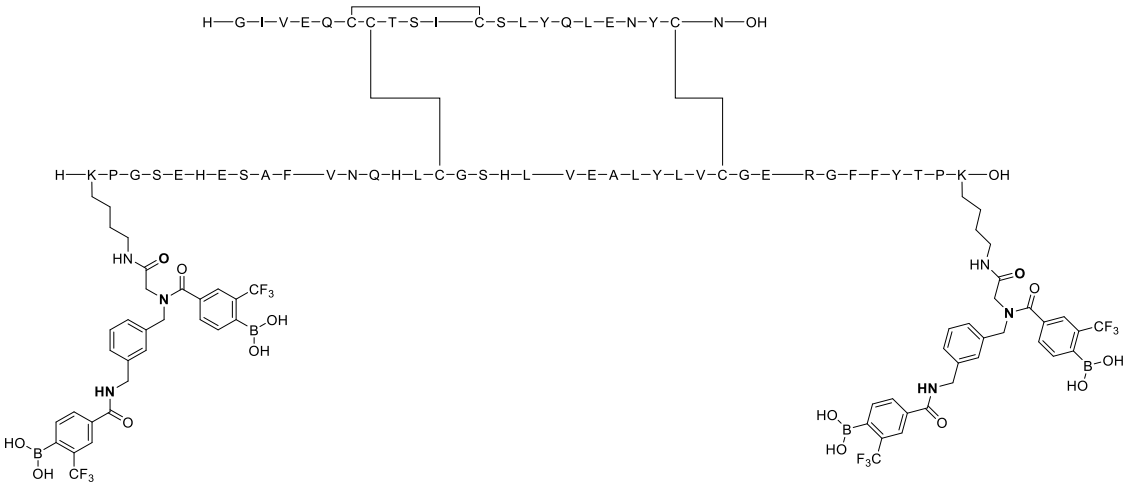


5

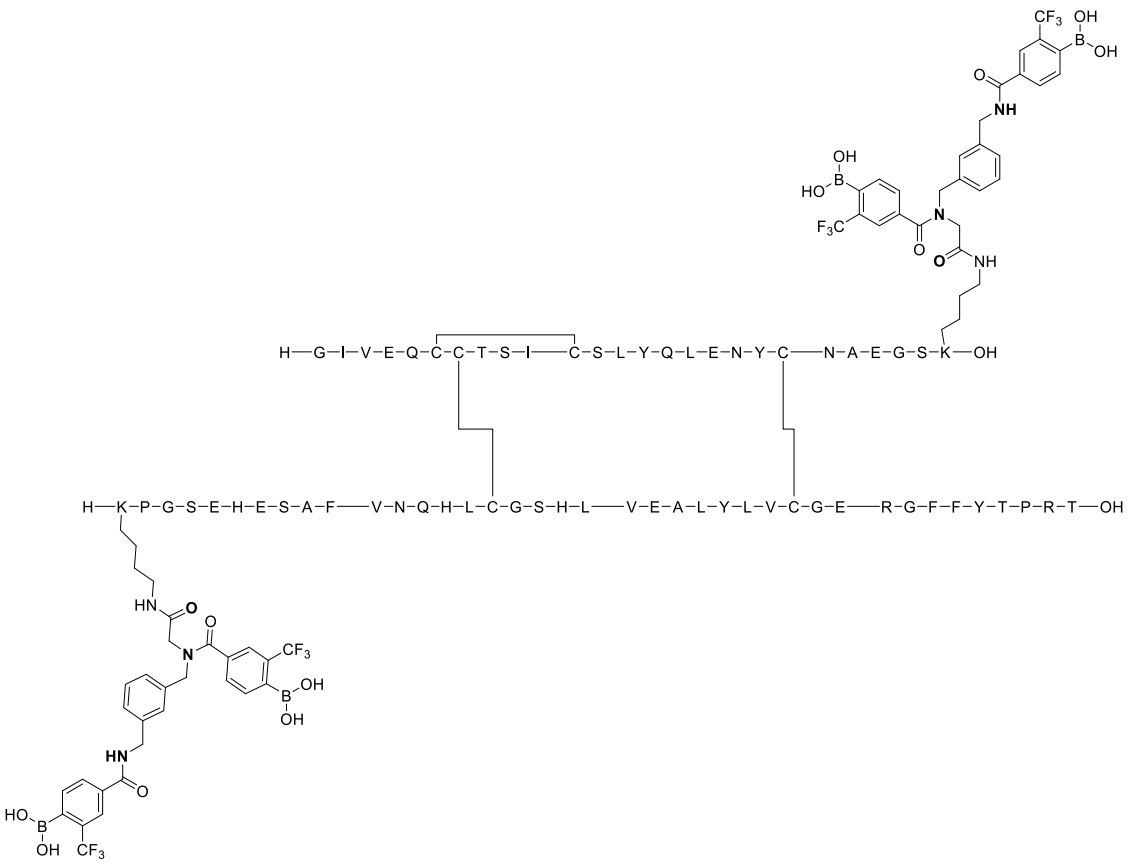
Ejemplo 108:



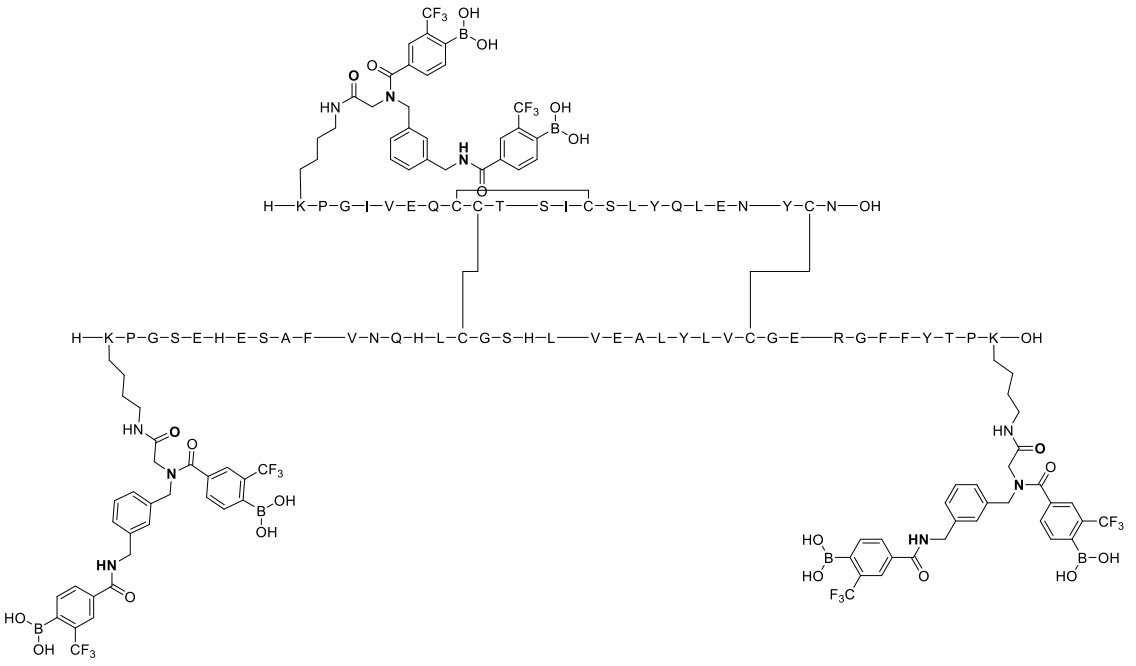
Ejemplo 109:



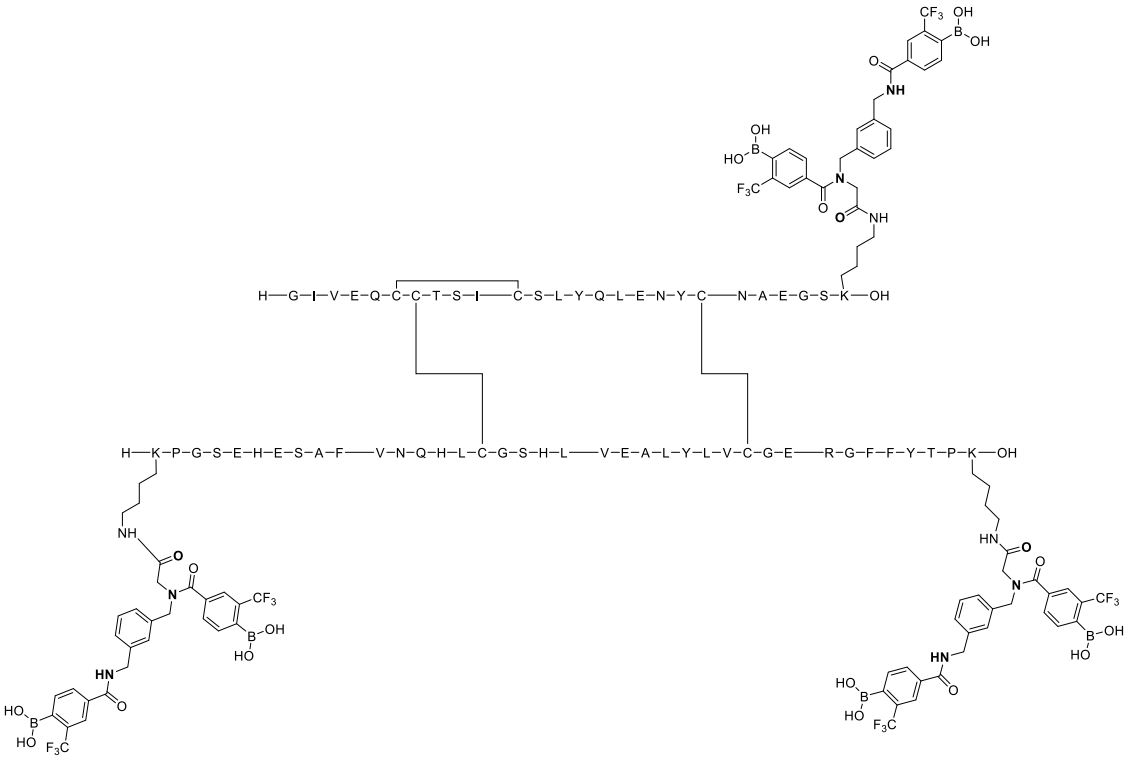
Ejemplo 110:



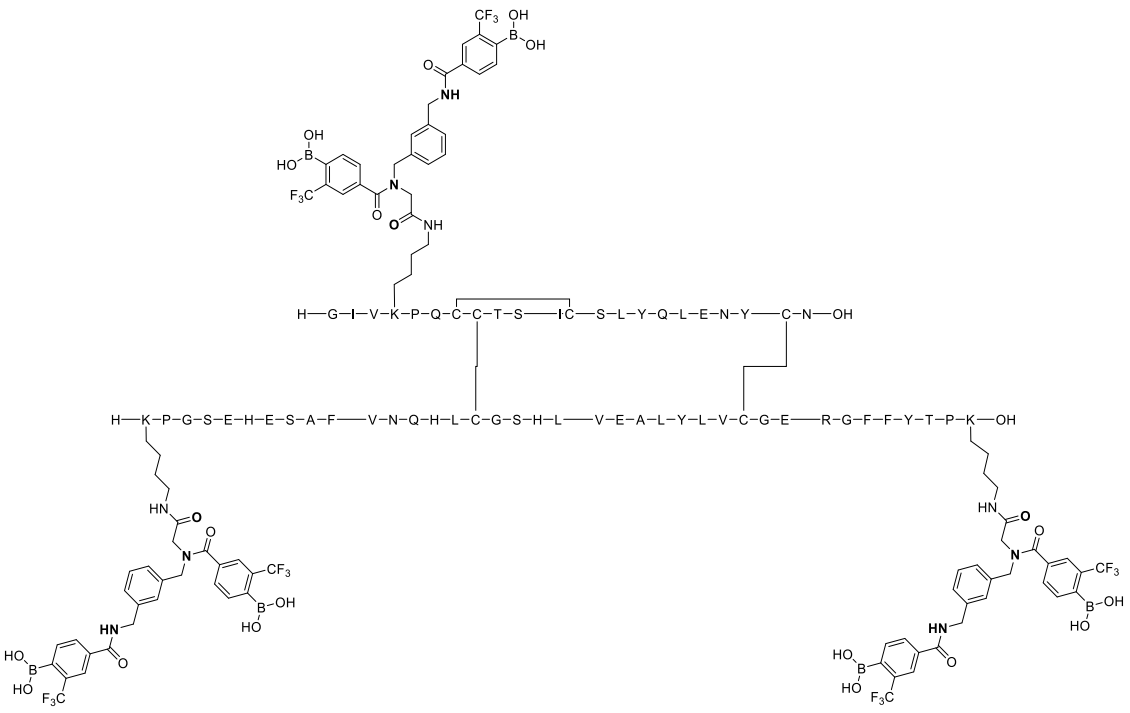
Ejemplo 111:



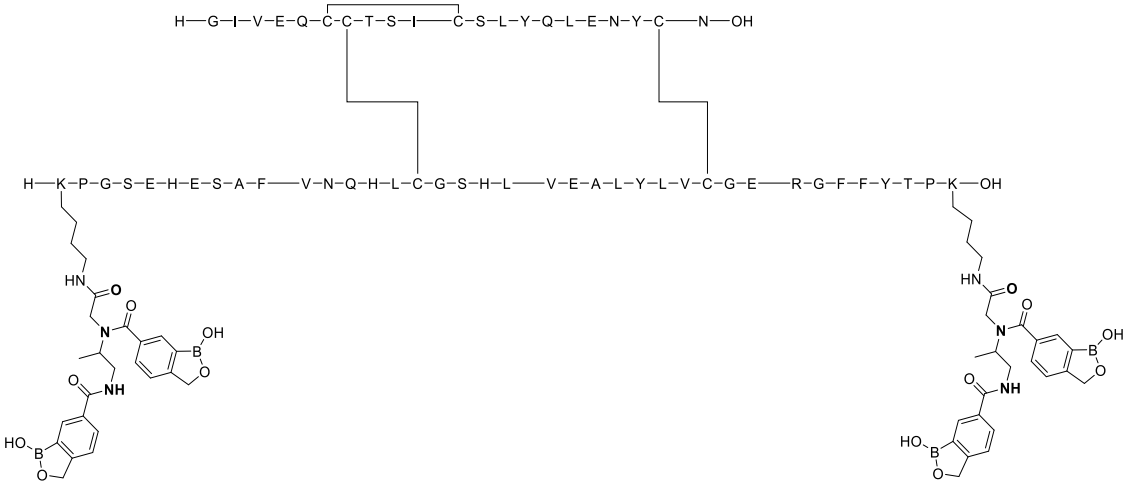
Ejemplo 112:



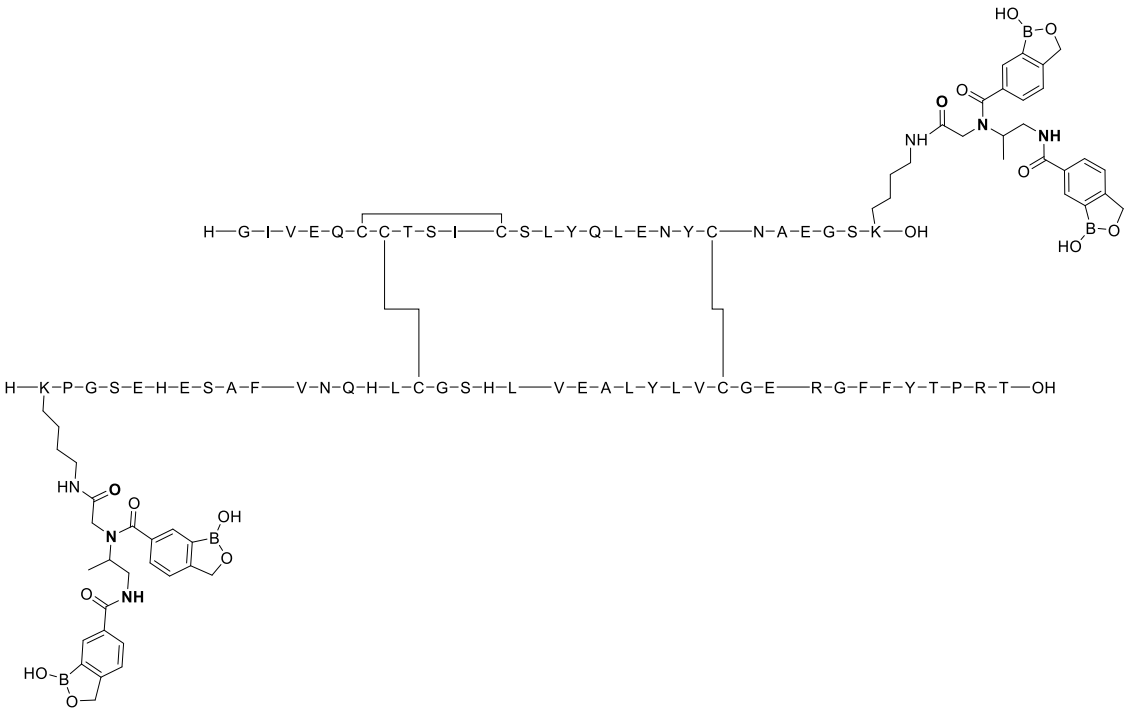
Ejemplo 113:



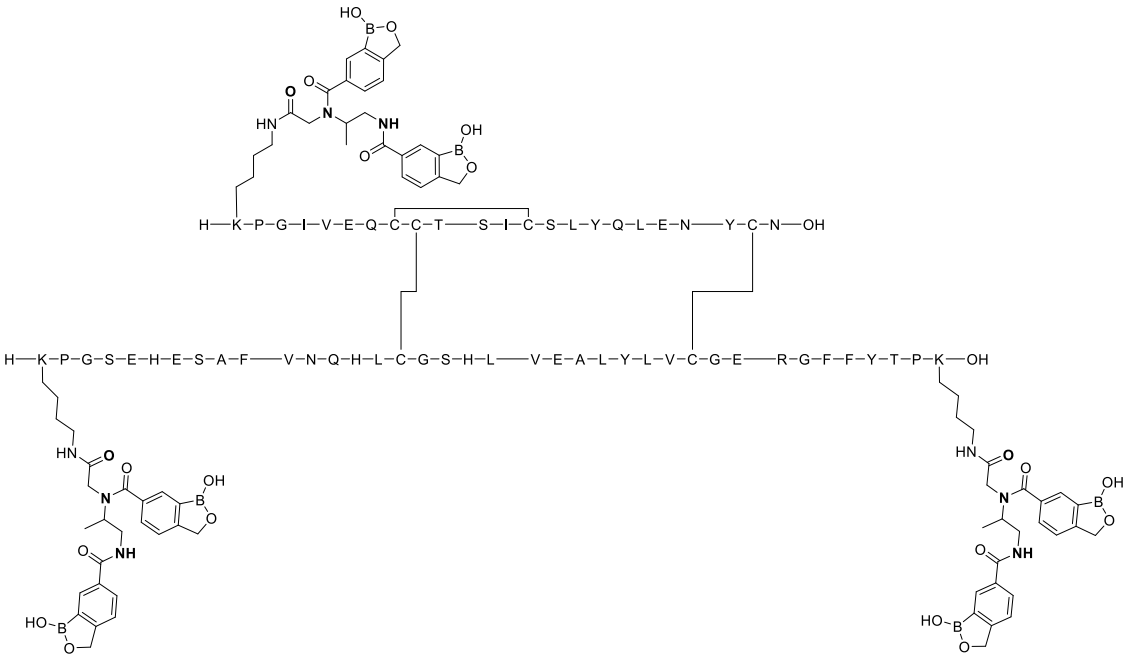
Ejemplo 114:



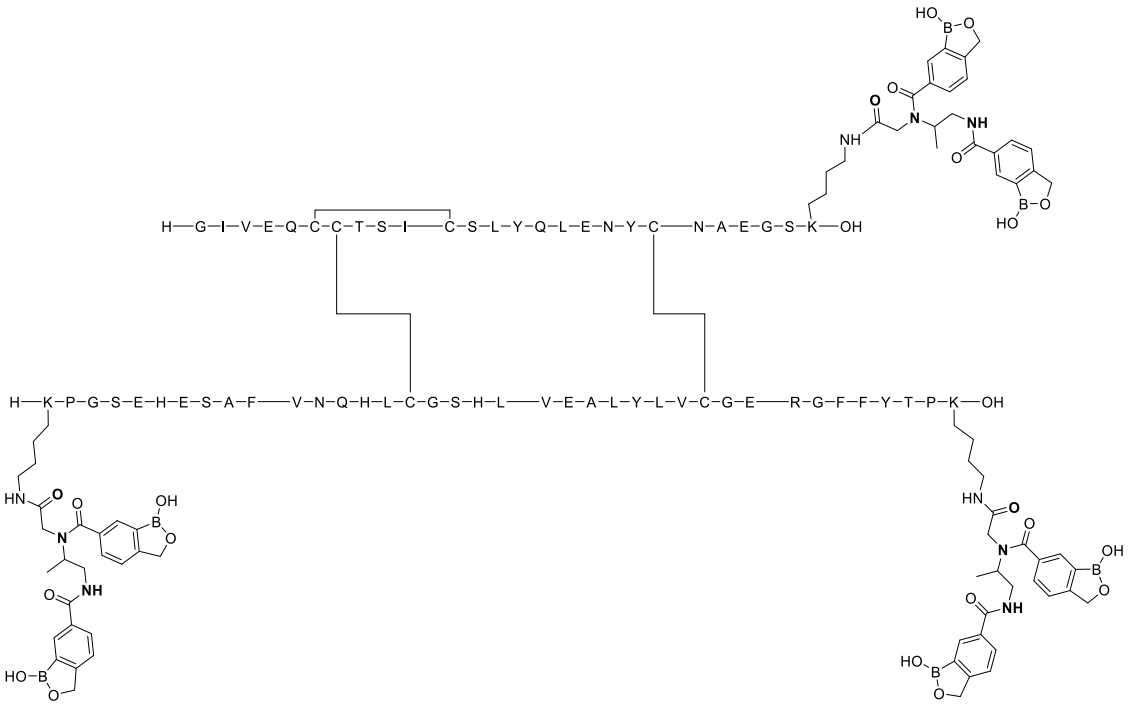
Ejemplo 115:



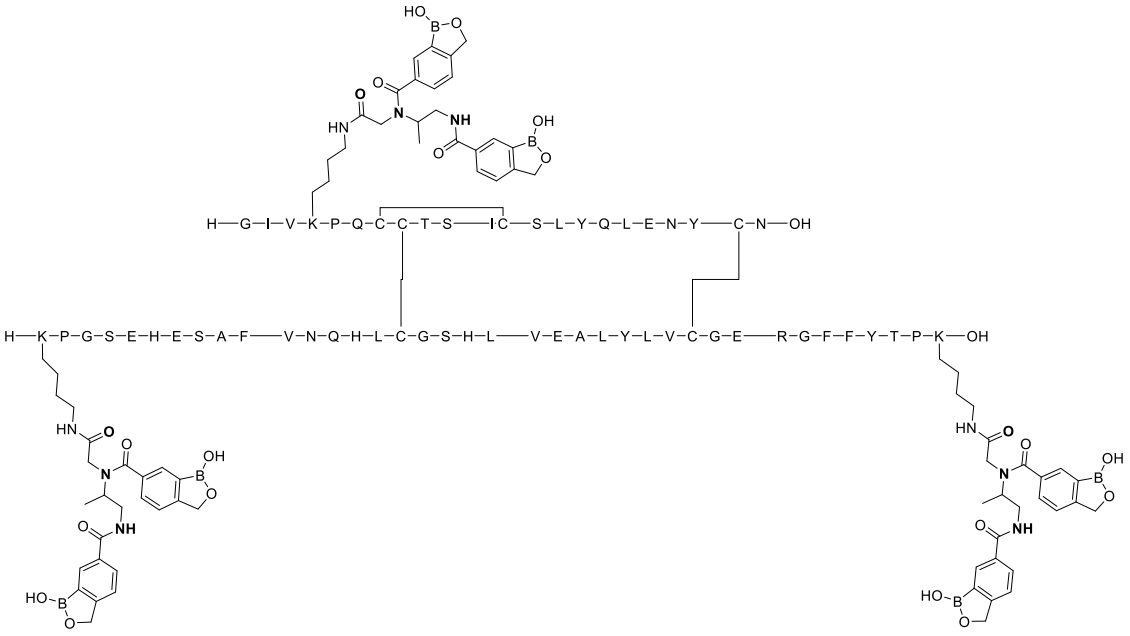
Ejemplo 116:



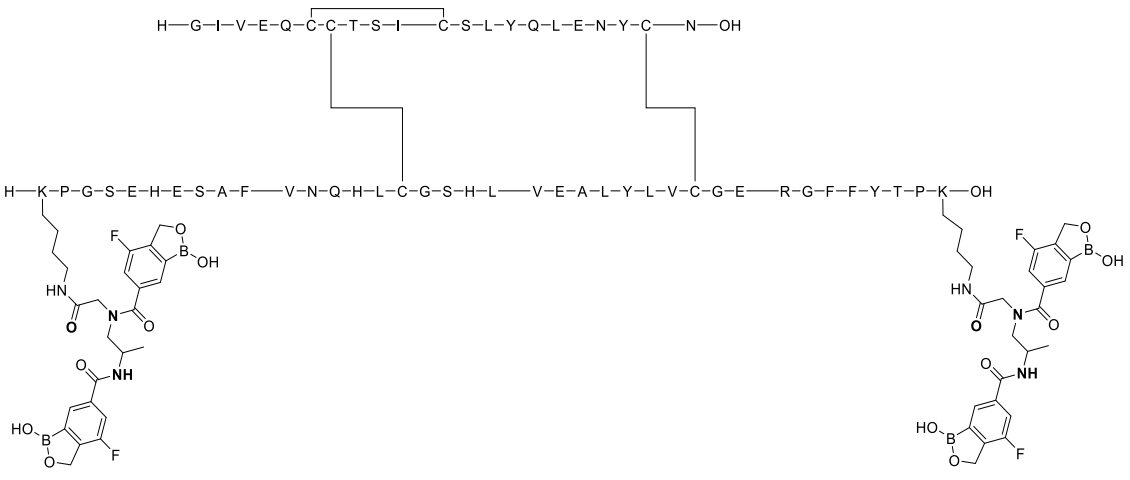
Ejemplo 117:



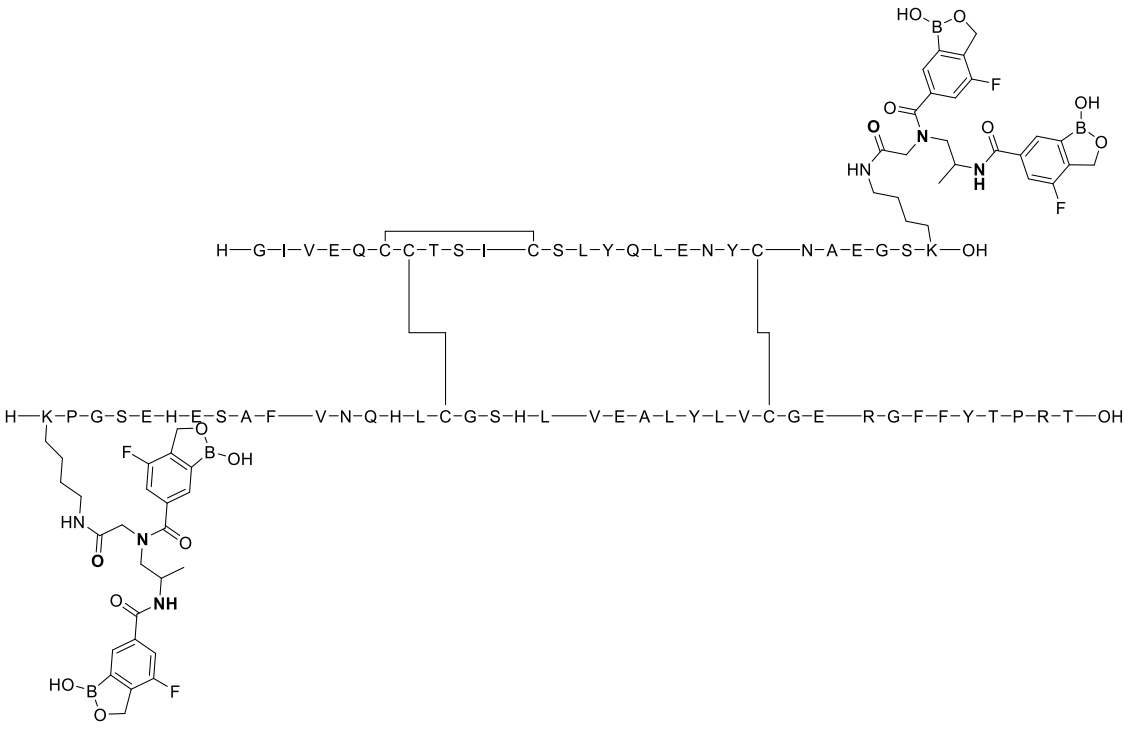
Ejemplo 118:



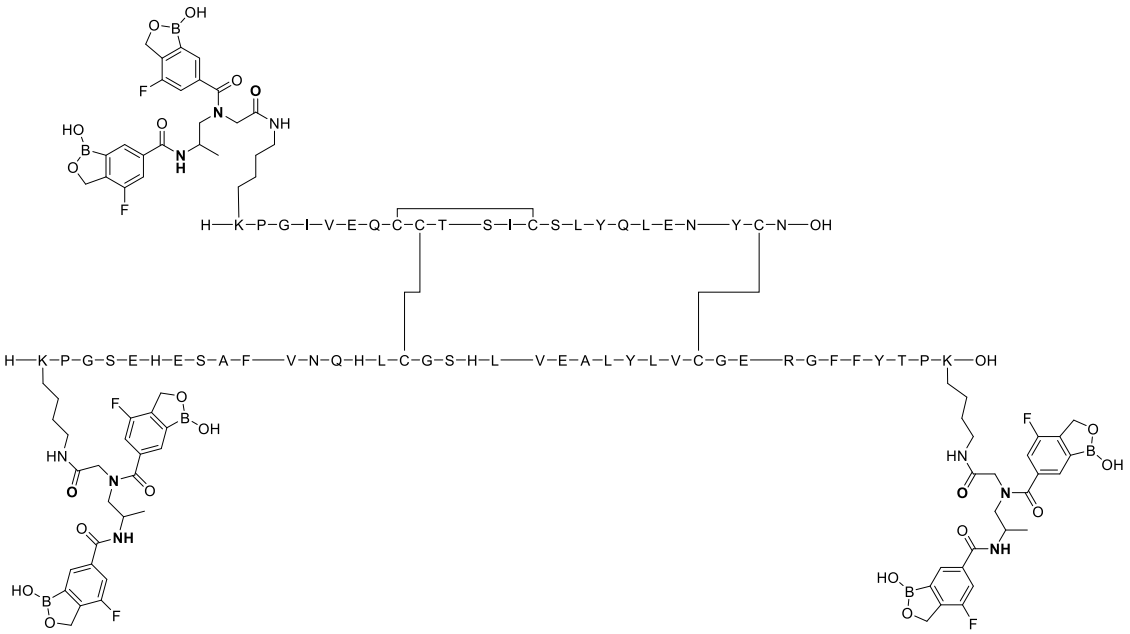
Ejemplo 119:



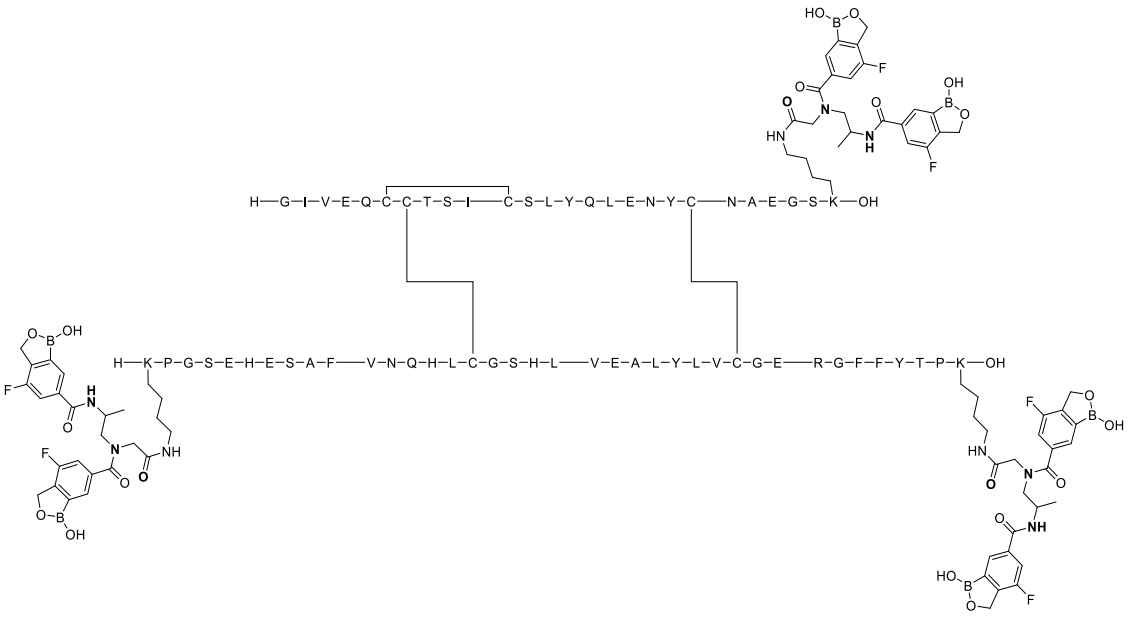
Ejemplo 120:



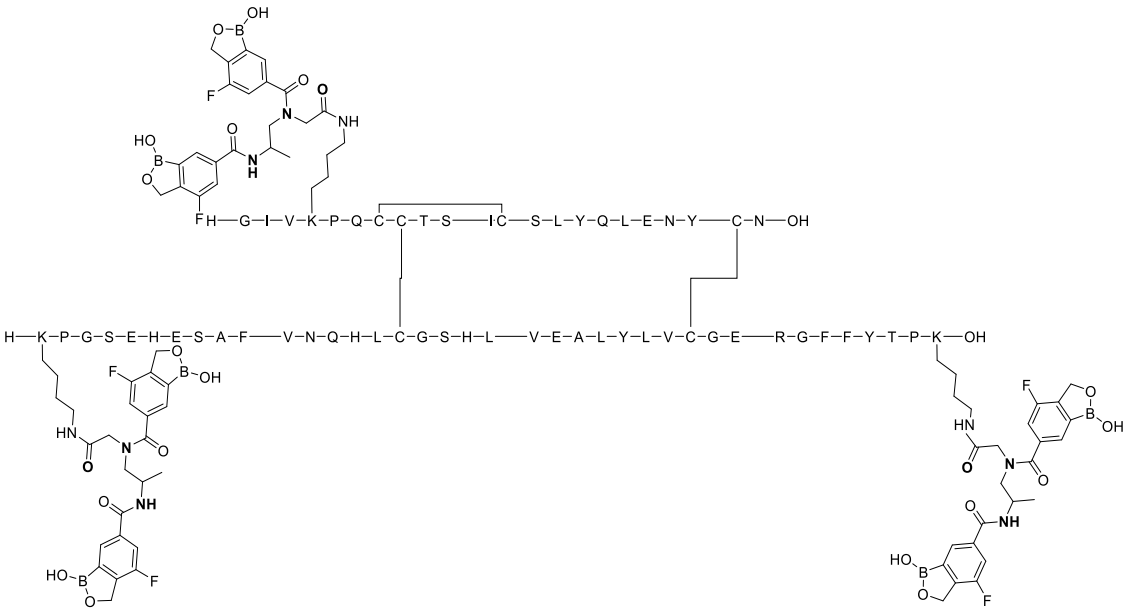
Ejemplo 121:



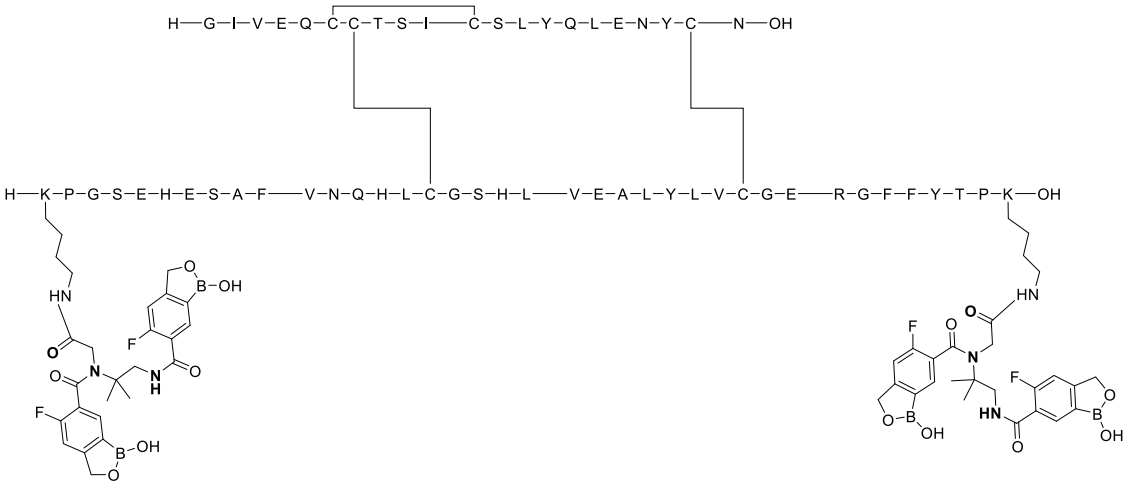
Ejemplo 122:



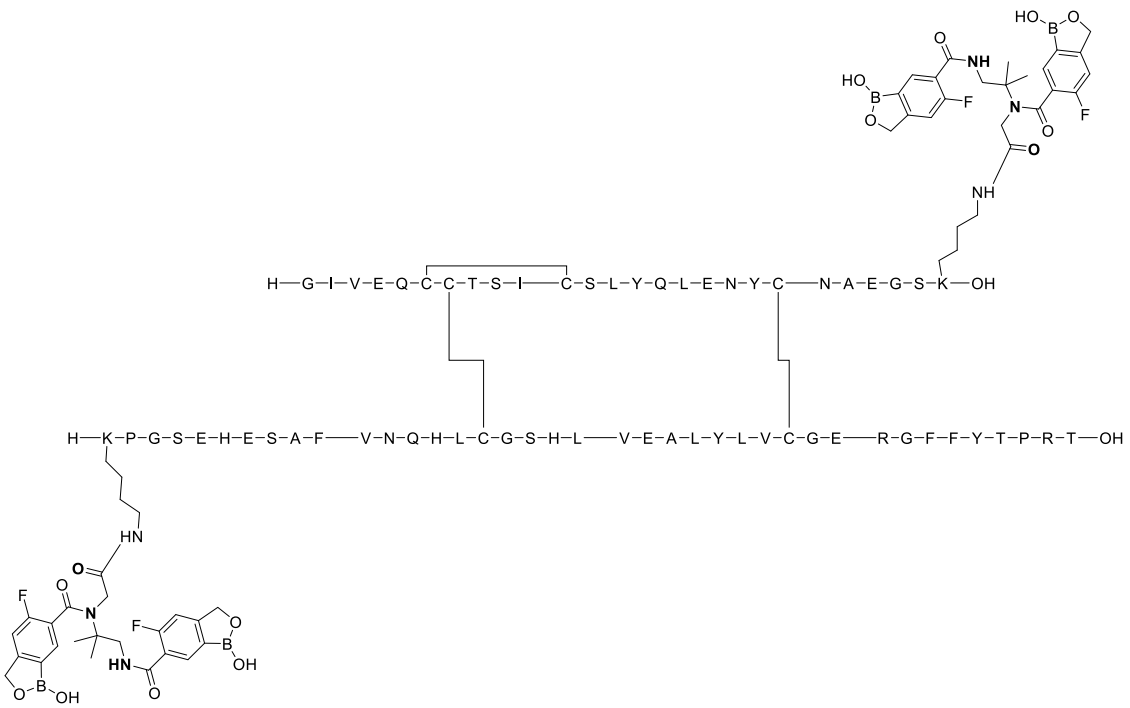
Ejemplo 123:



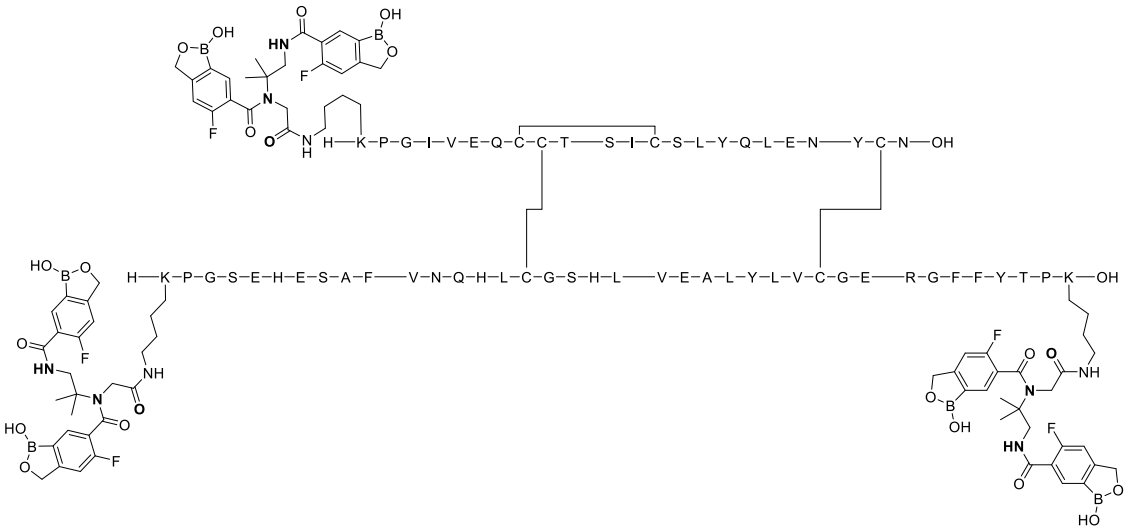
Ejemplo 124:



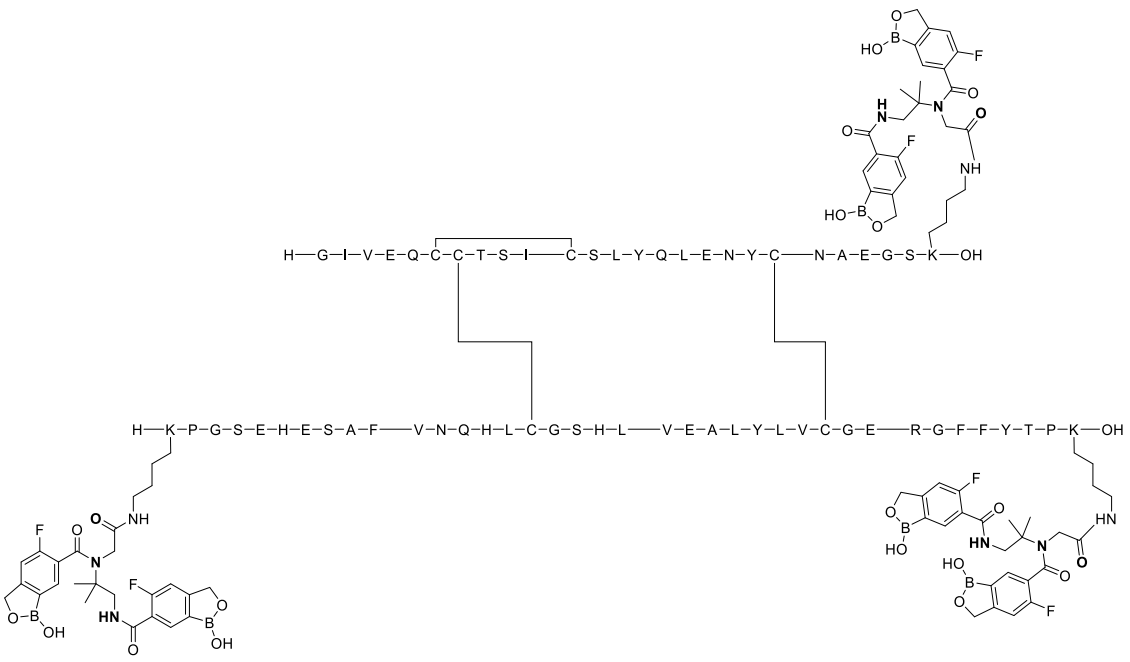
Ejemplo 125:



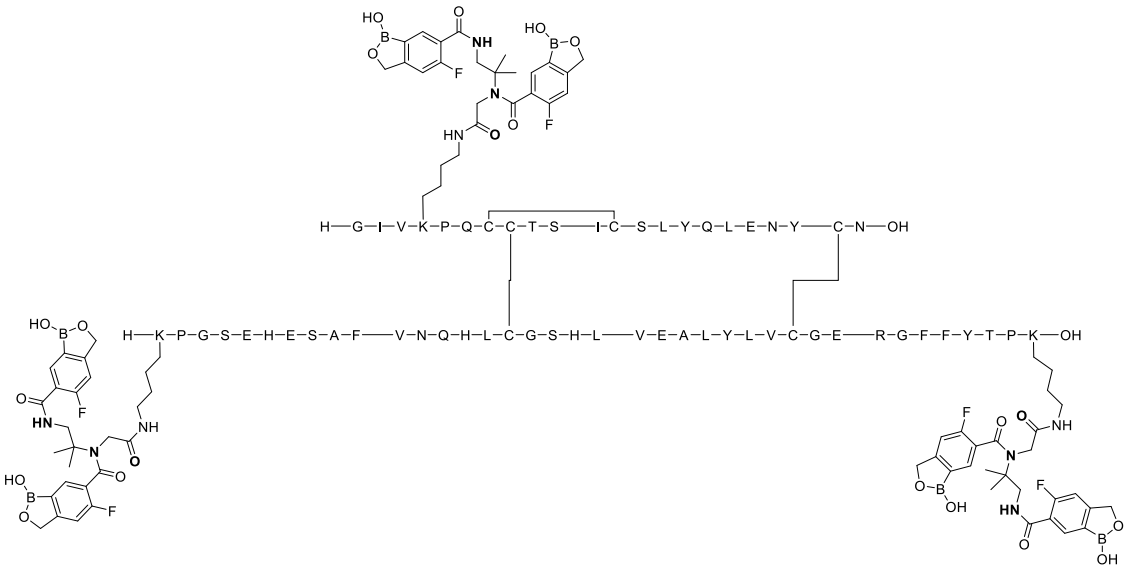
Ejemplo 126:



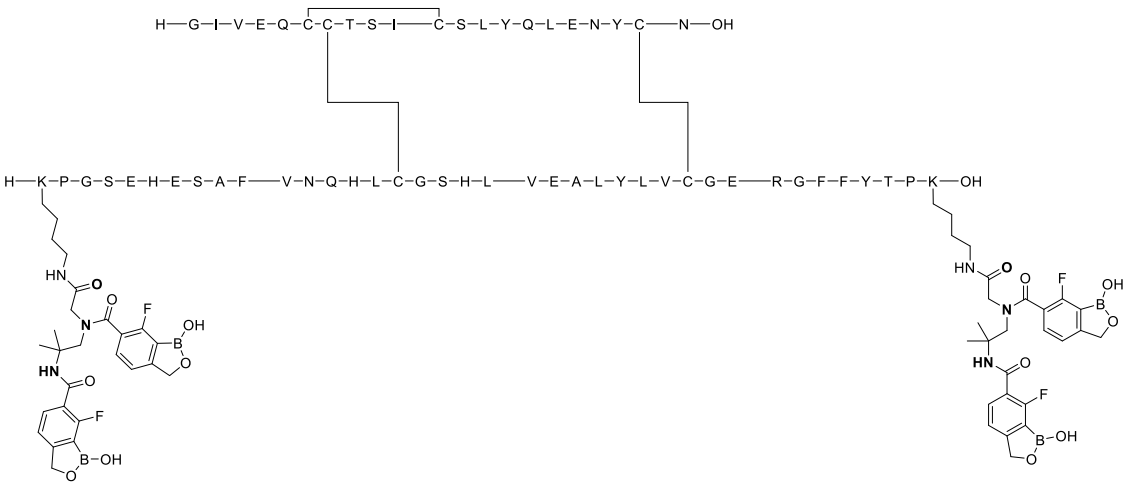
Ejemplo 127:



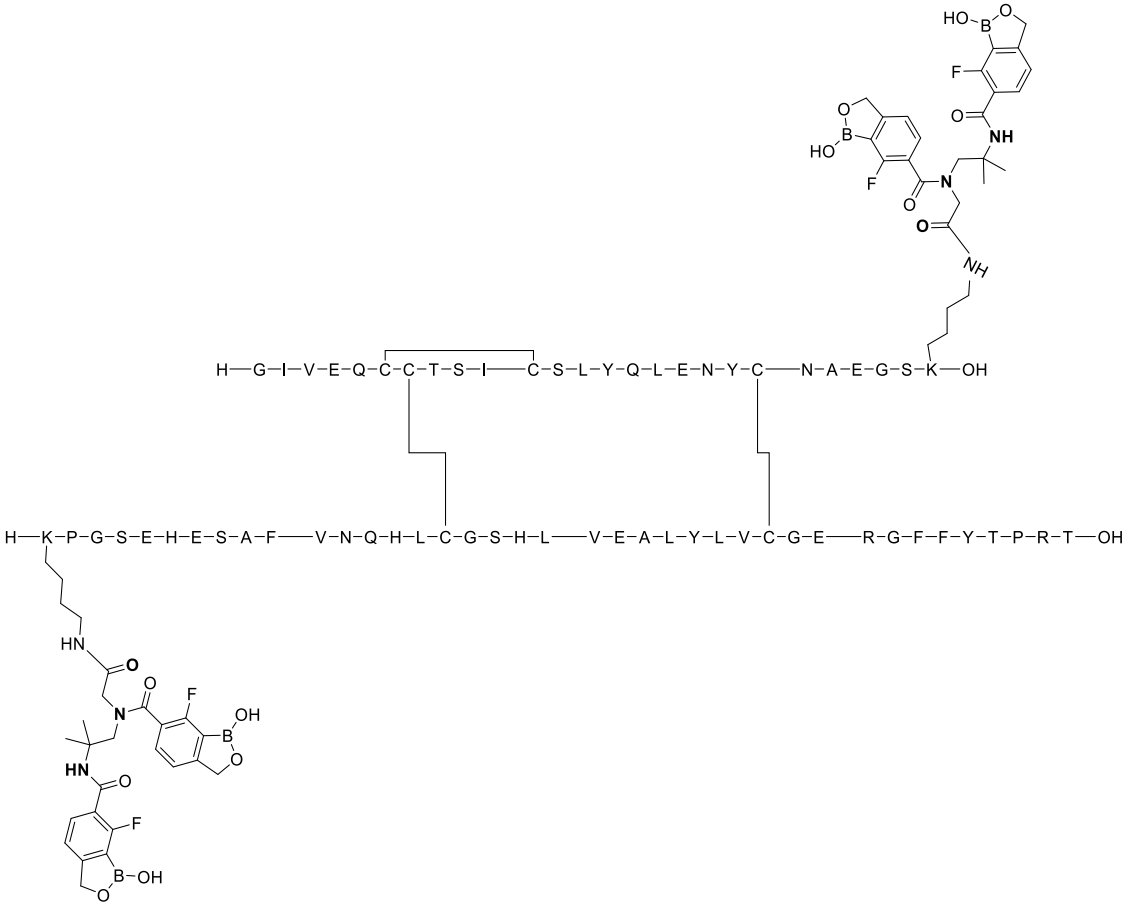
Ejemplo 128:



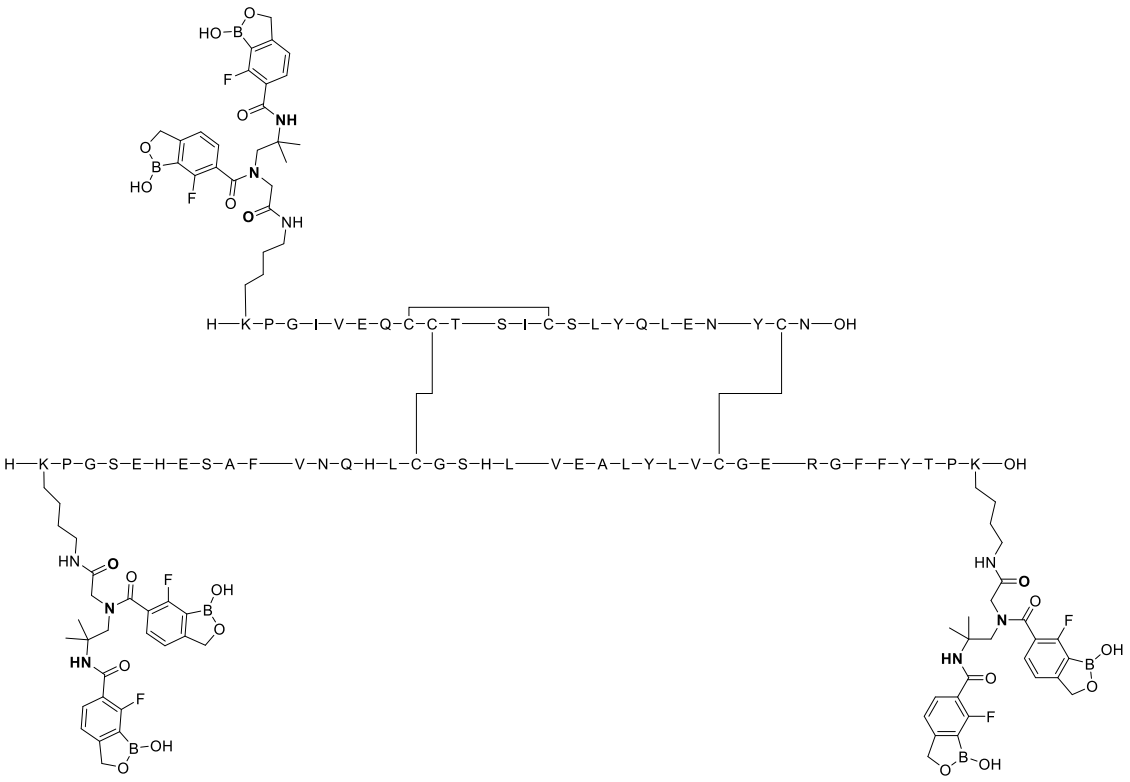
Ejemplo 129:



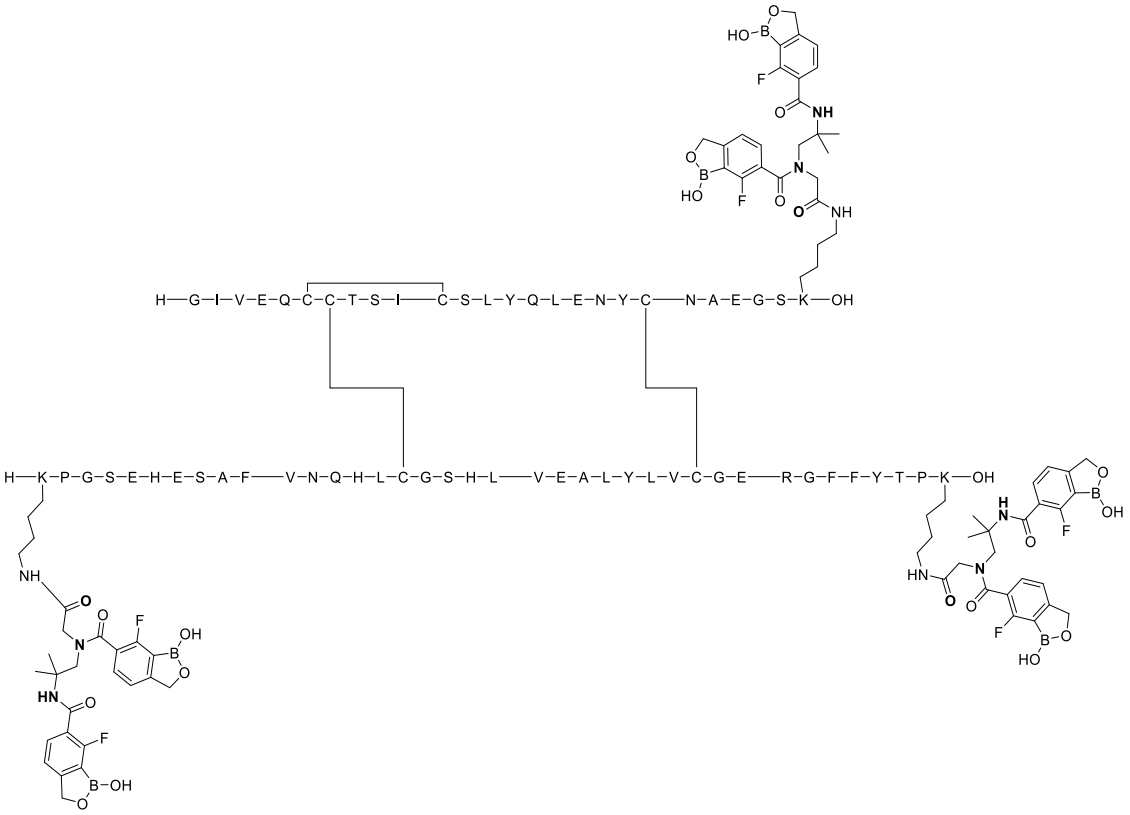
Ejemplo 130:



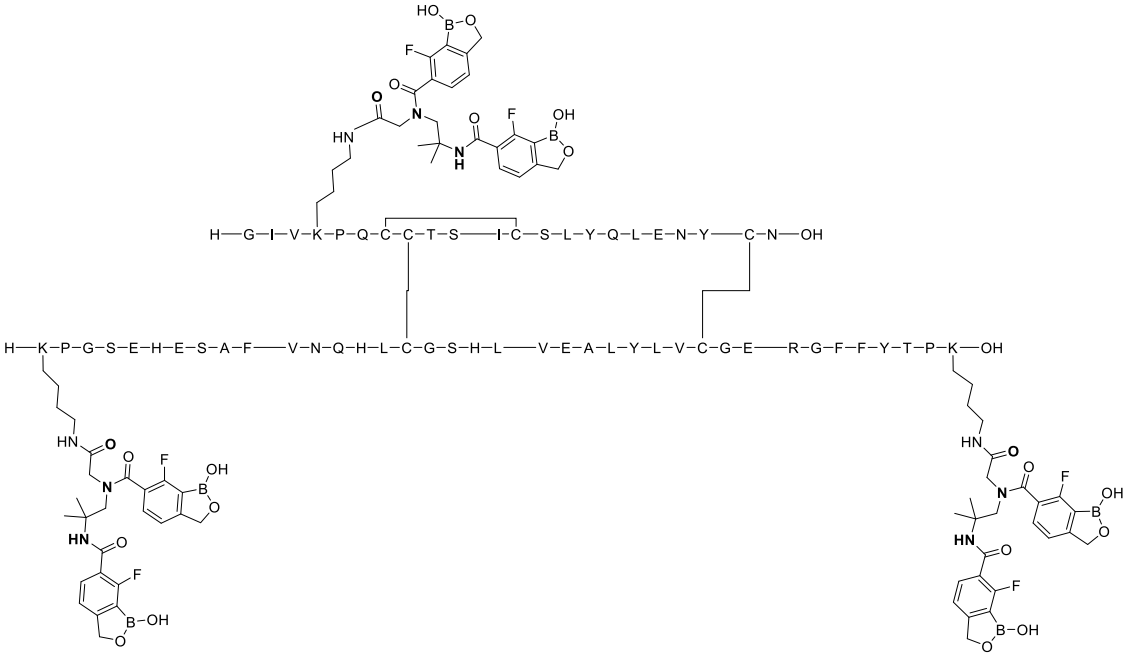
Ejemplo 131:



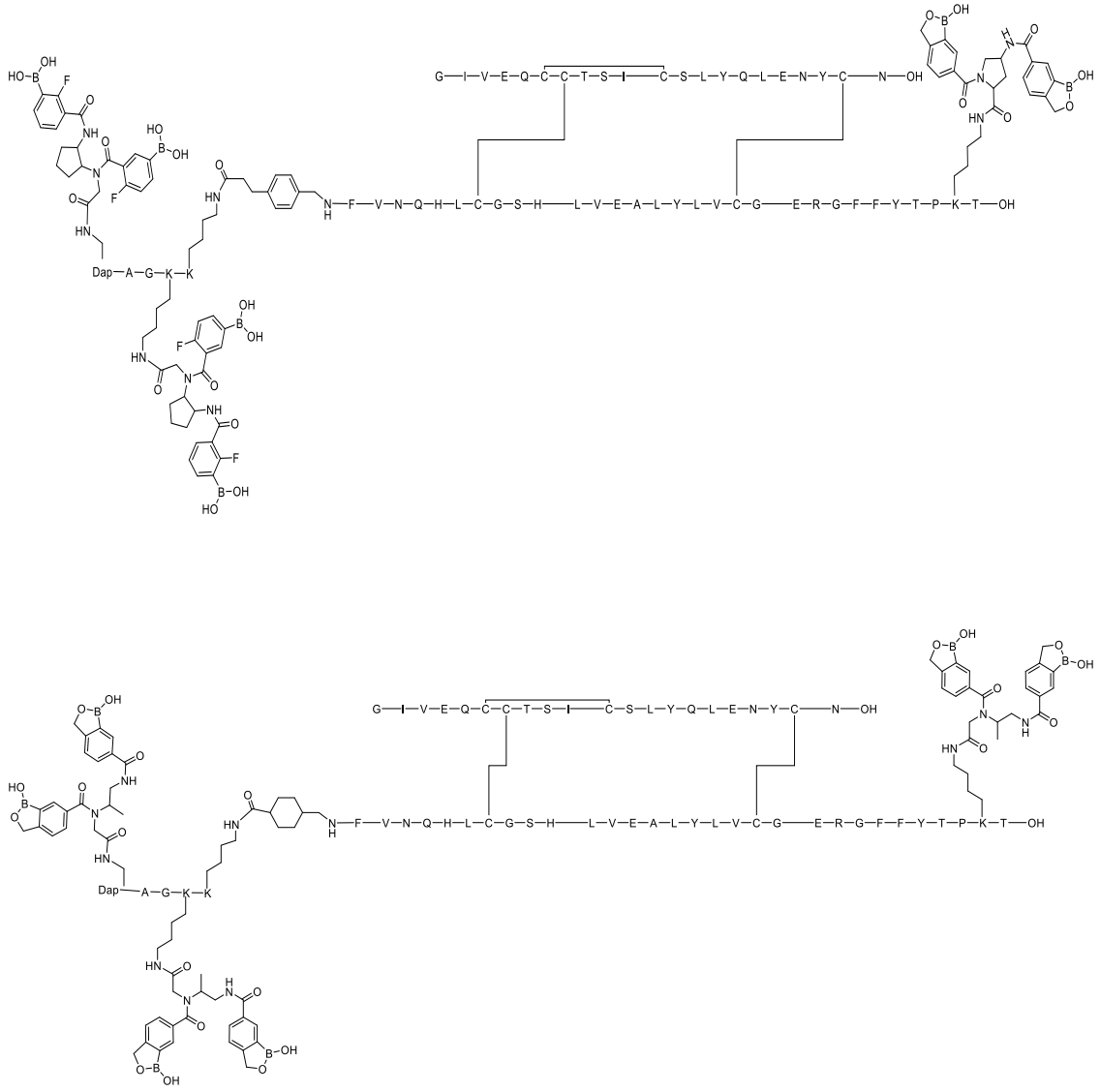
Ejemplo 132:



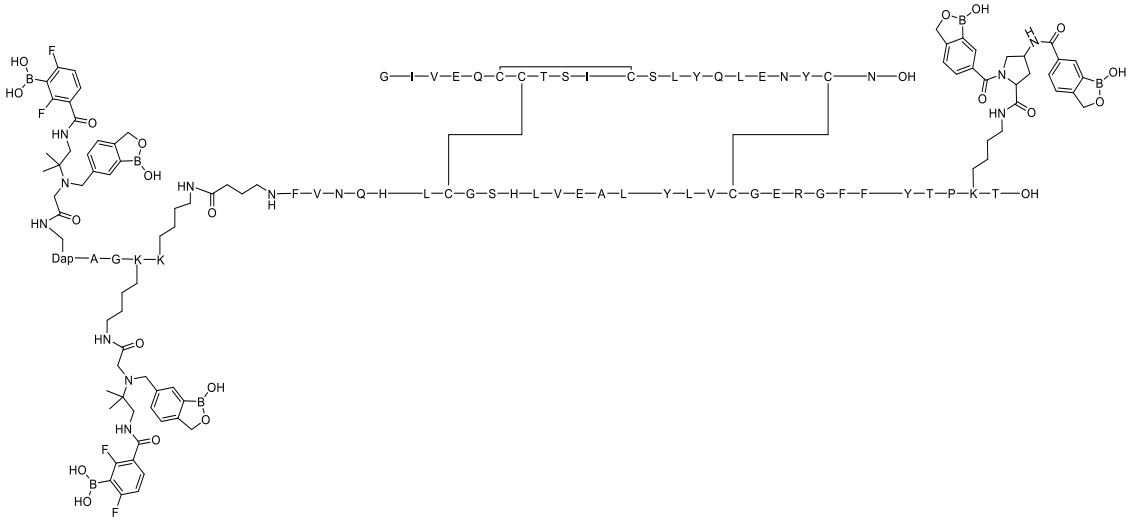
Ejemplo 133:



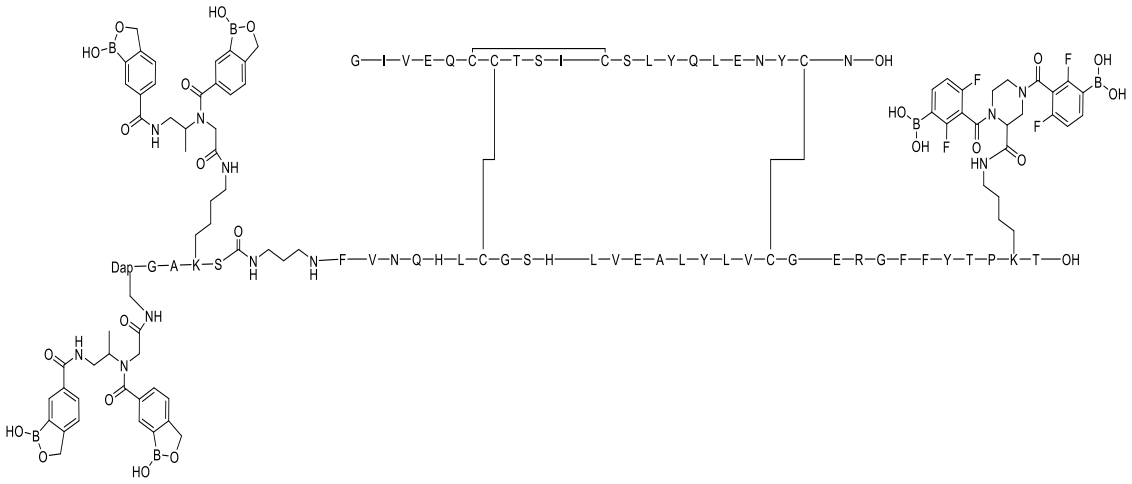
Ejemplo 134:



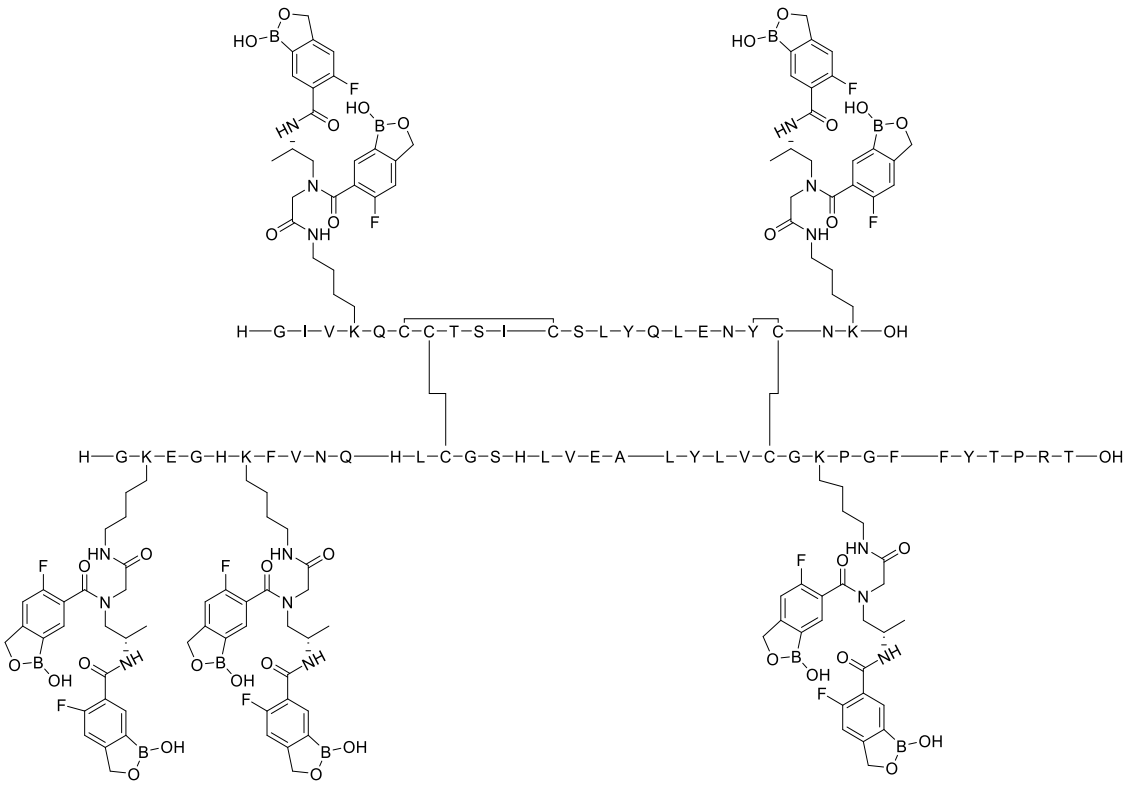
Ejemplo 135:



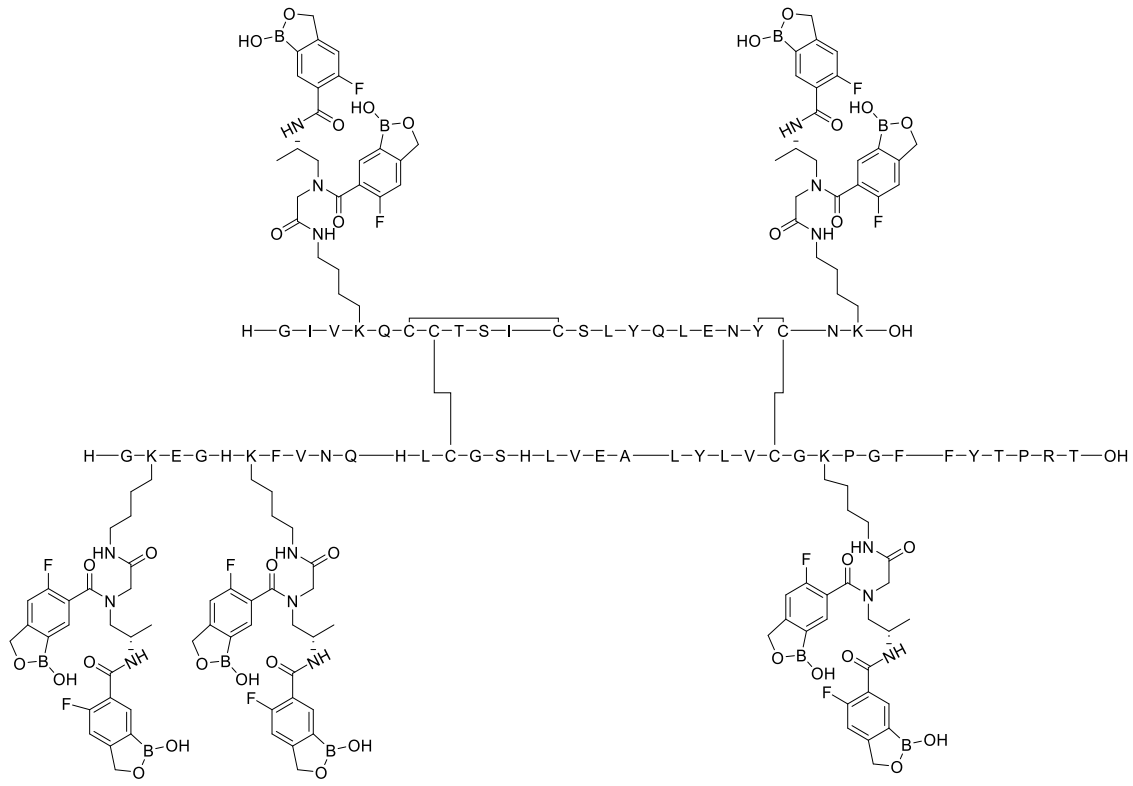
Ejemplo 136:



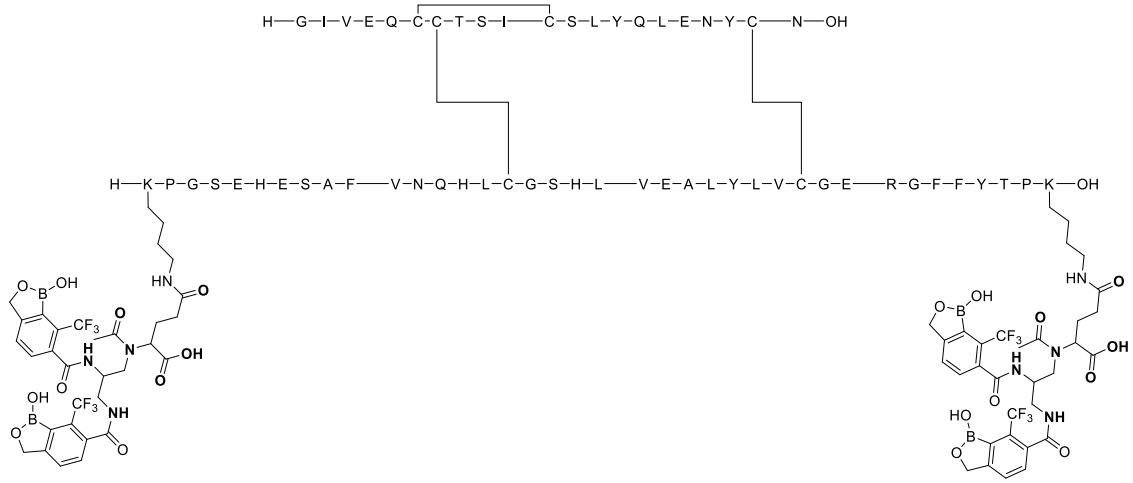
Ejemplo 137:



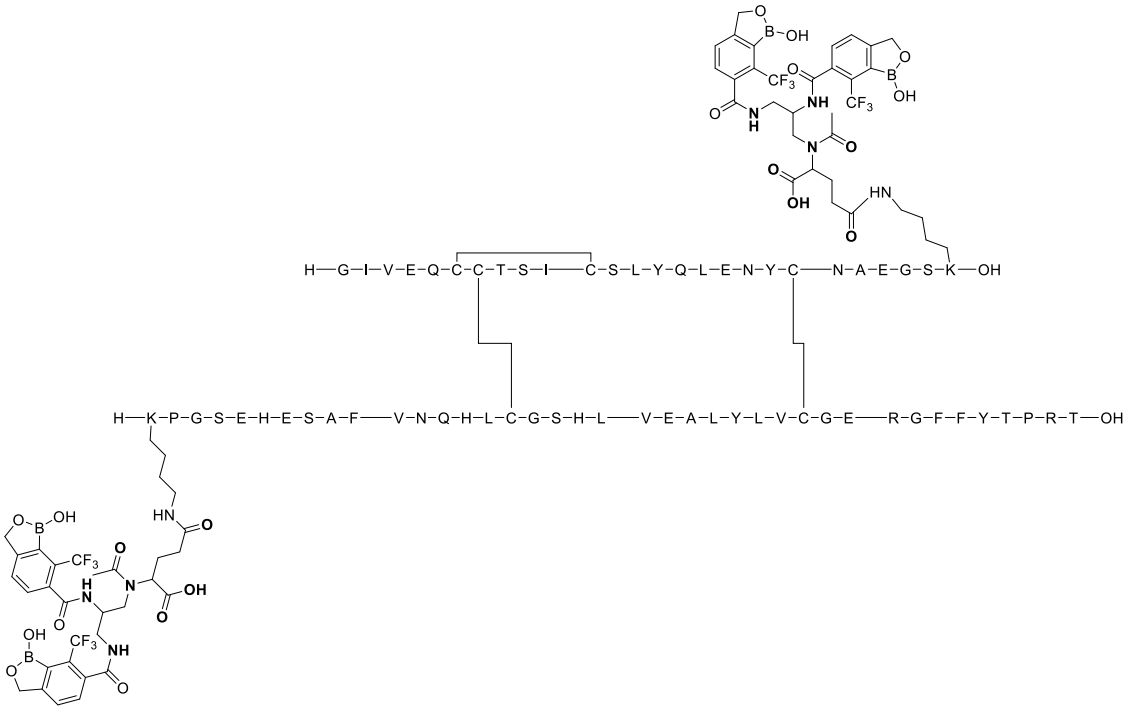
Ejemplo 138:



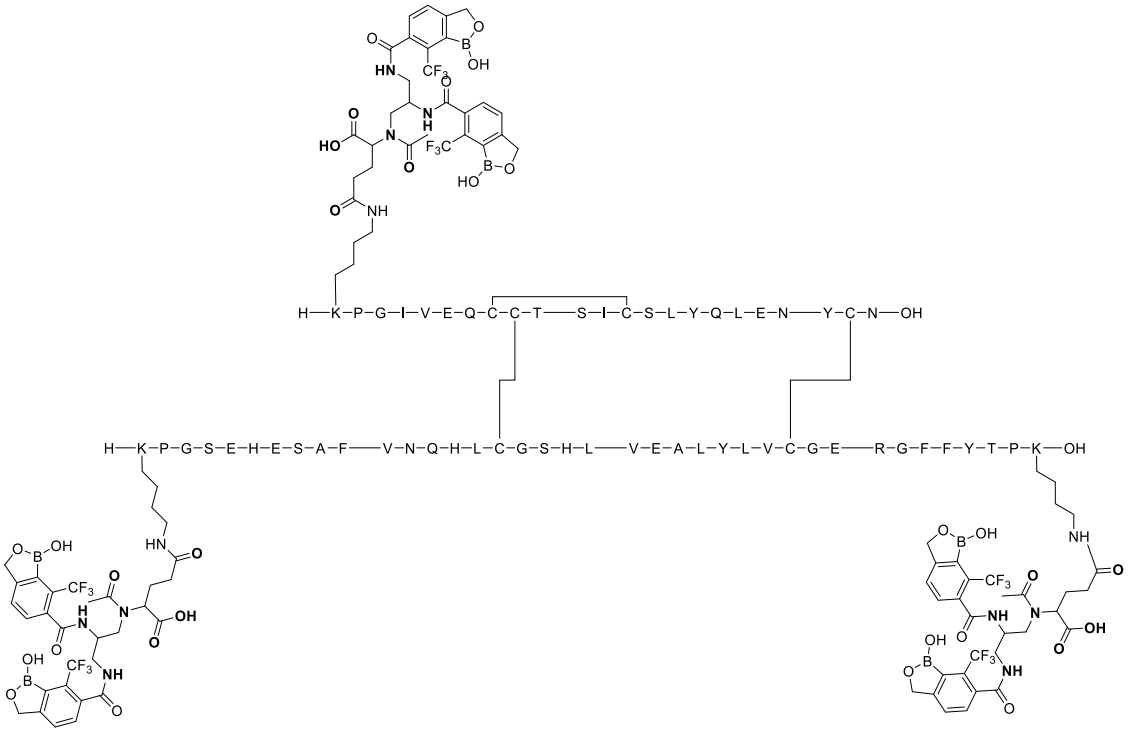
Ejemplo 139:



Ejemplo 140:

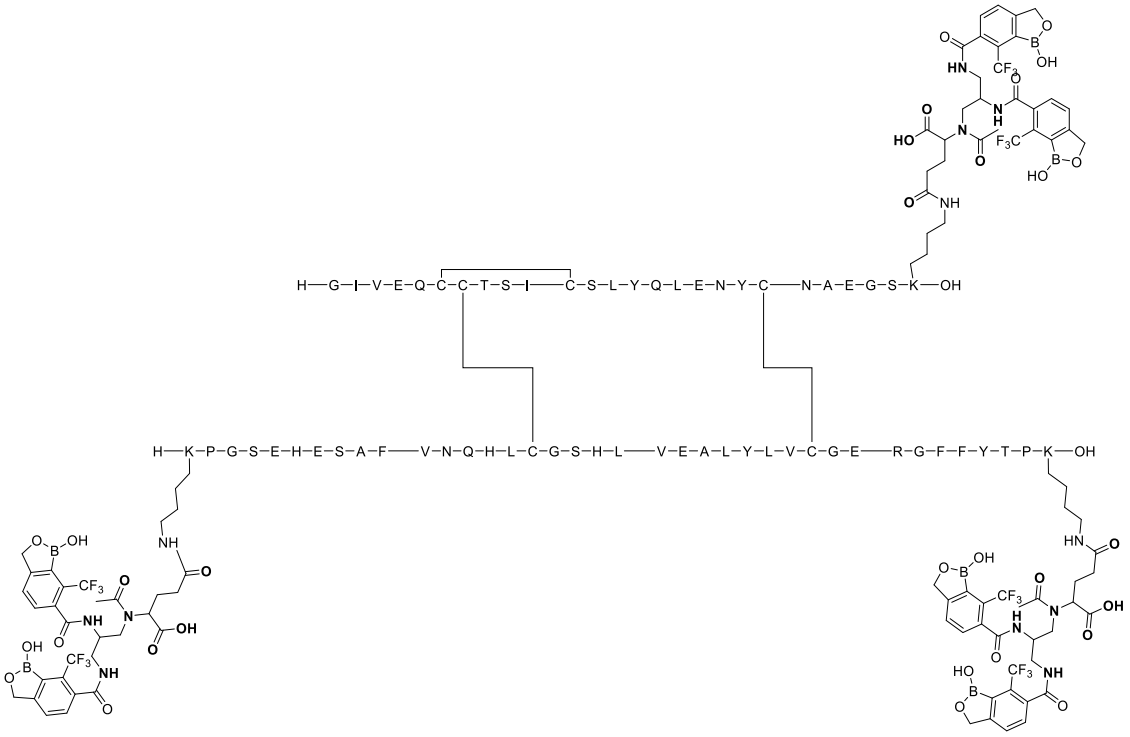


Ejemplo 141:

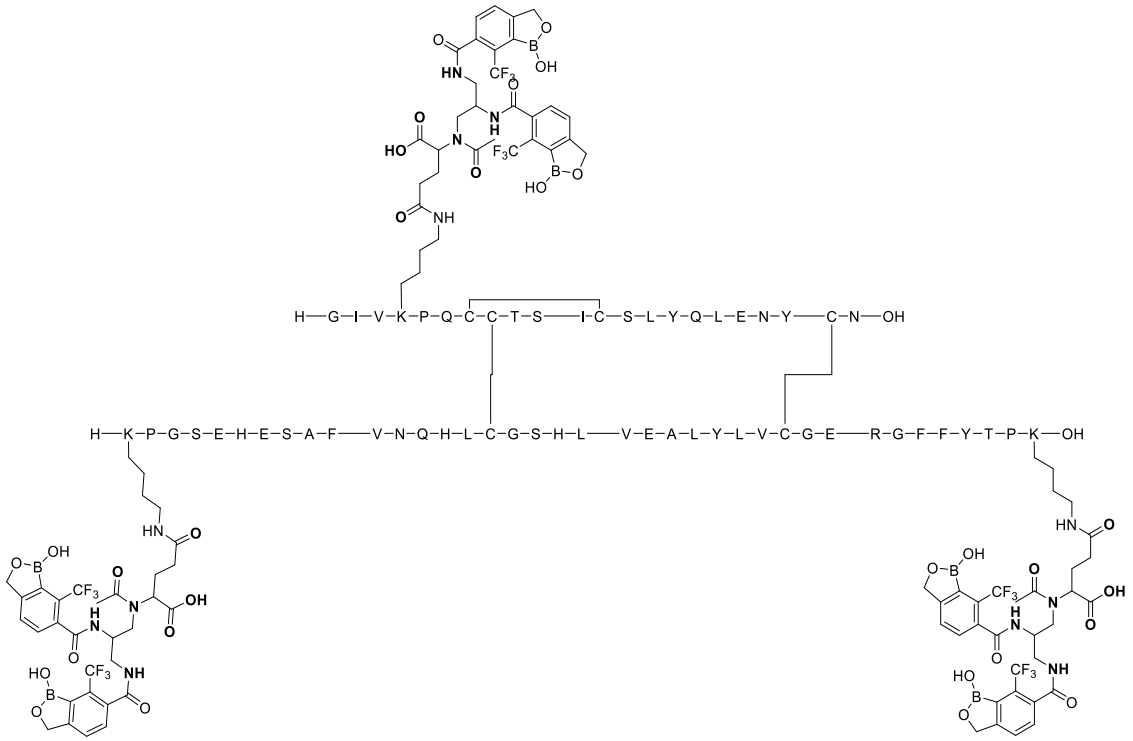


5

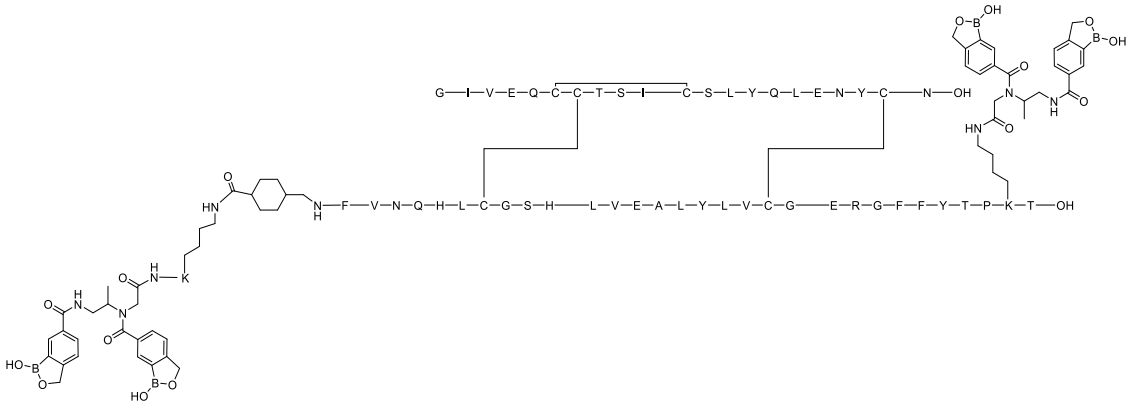
Ejemplo 142:



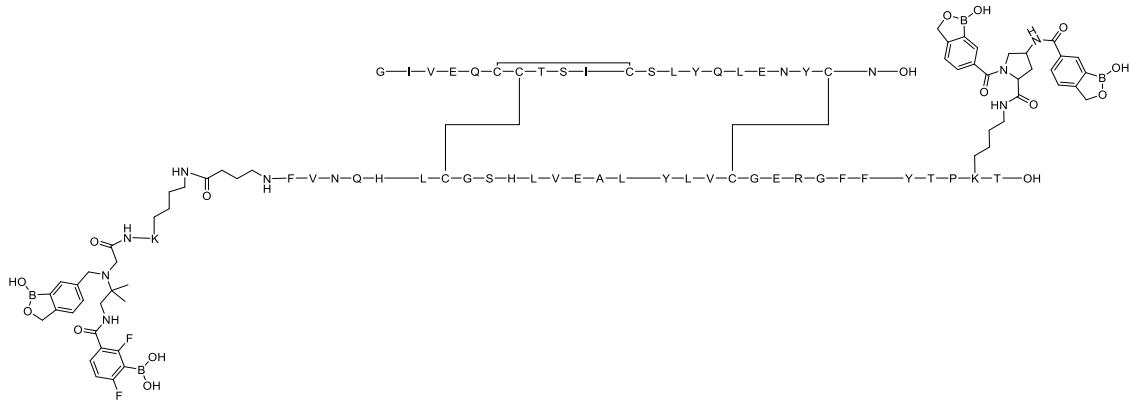
Ejemplo 143:



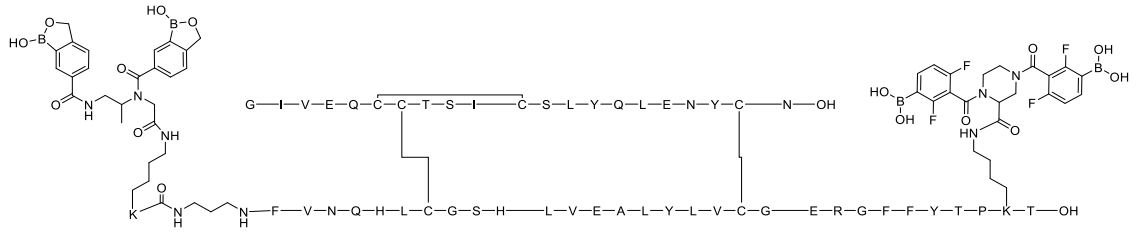
Ejemplo 144:



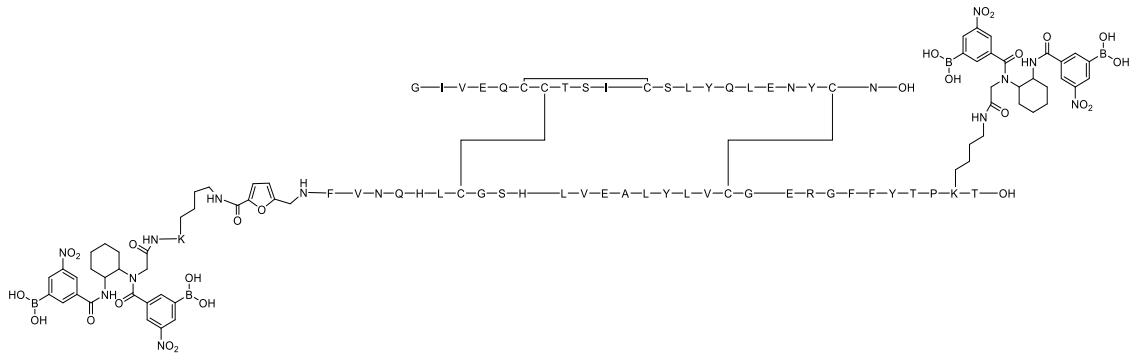
Ejemplo 145:



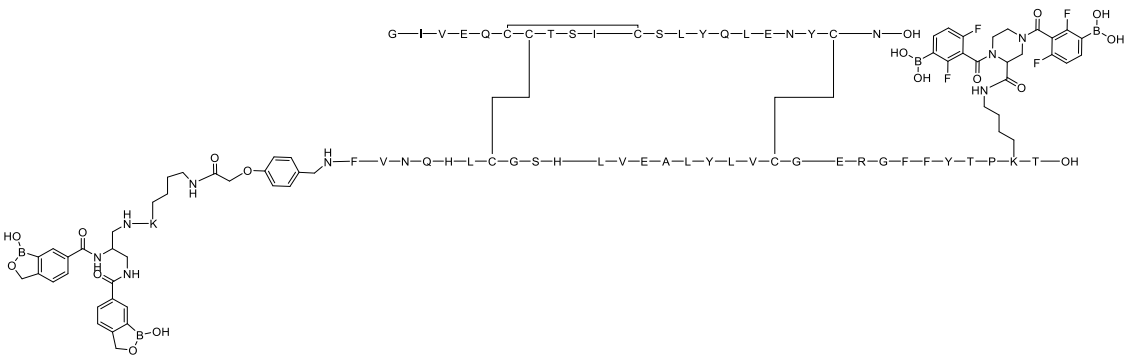
Ejemplo 146:



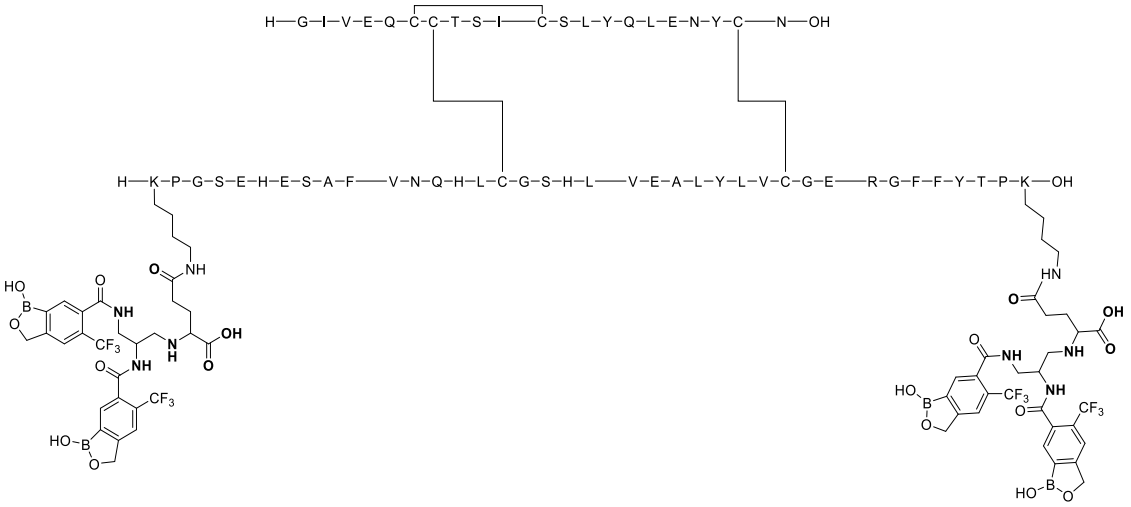
Ejemplo 147:



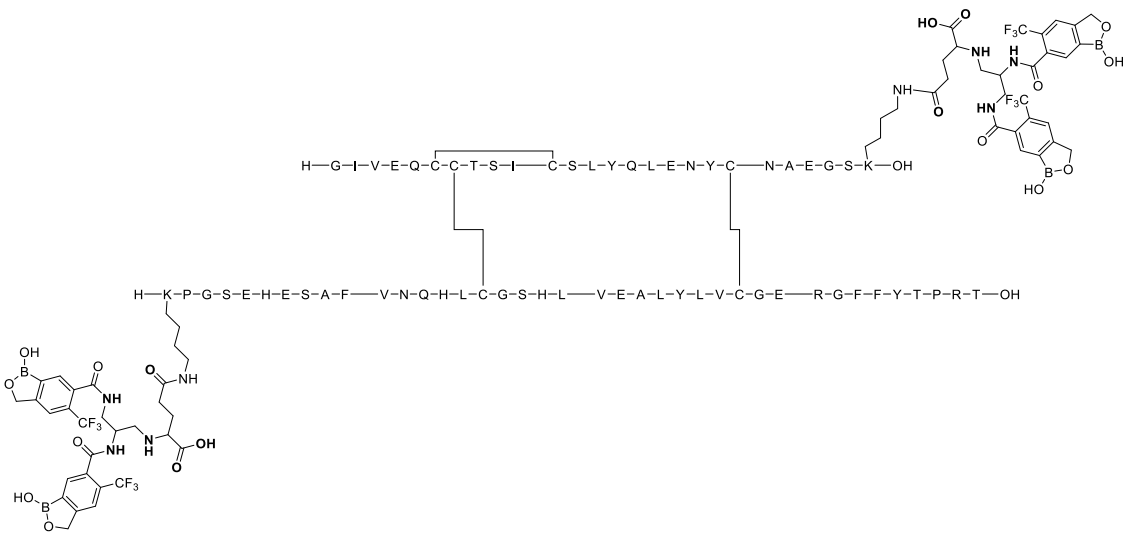
Ejemplo 148:



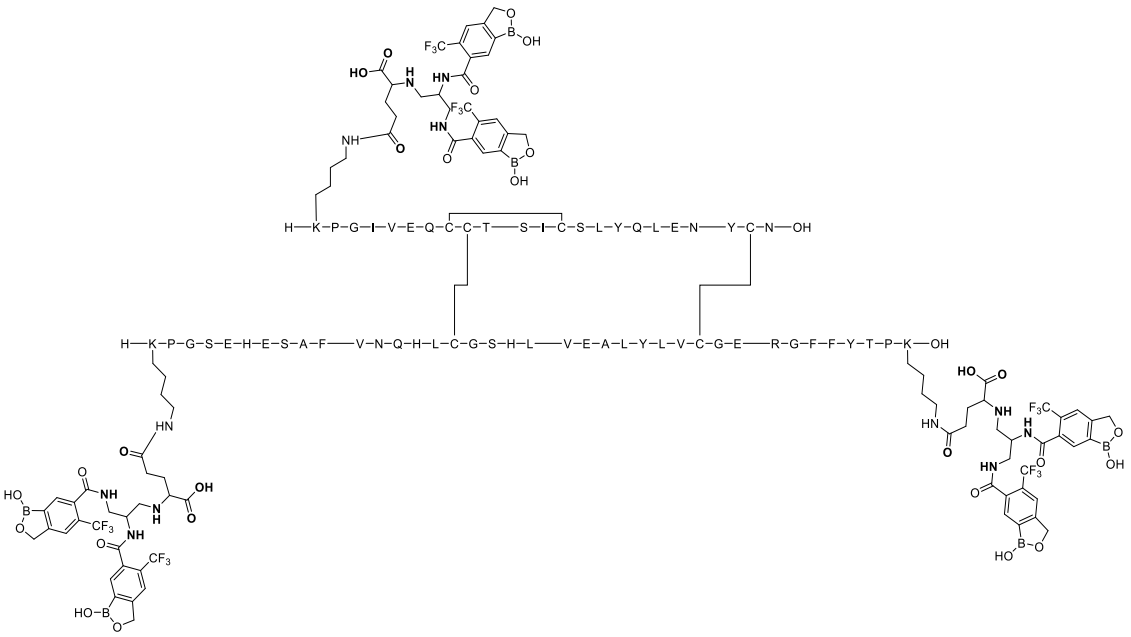
Ejemplo 149:



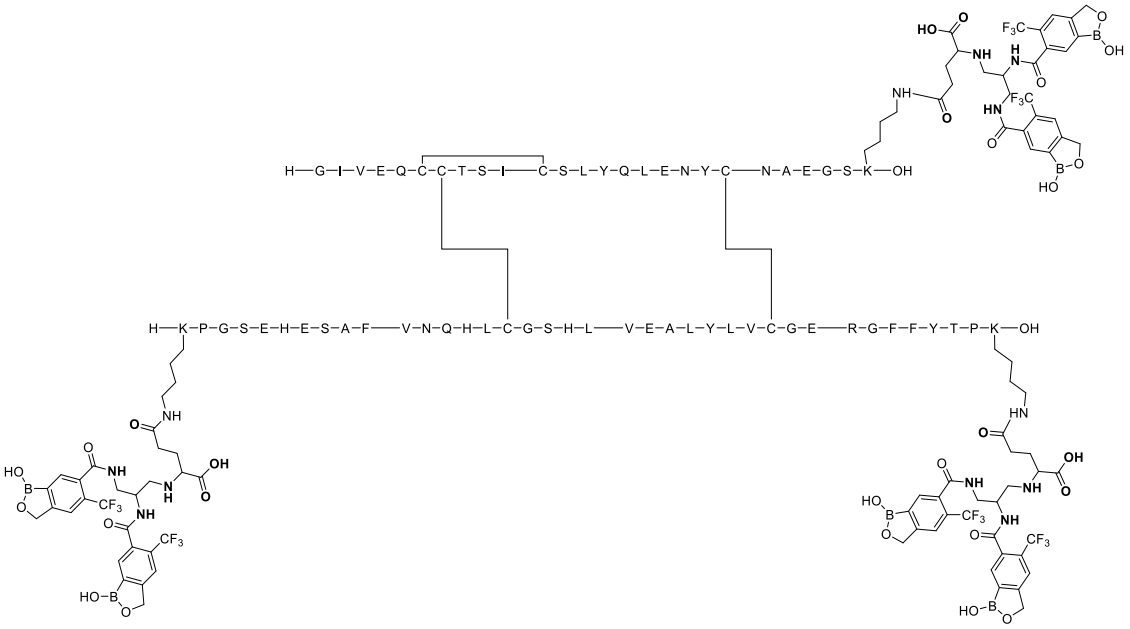
Ejemplo 150:



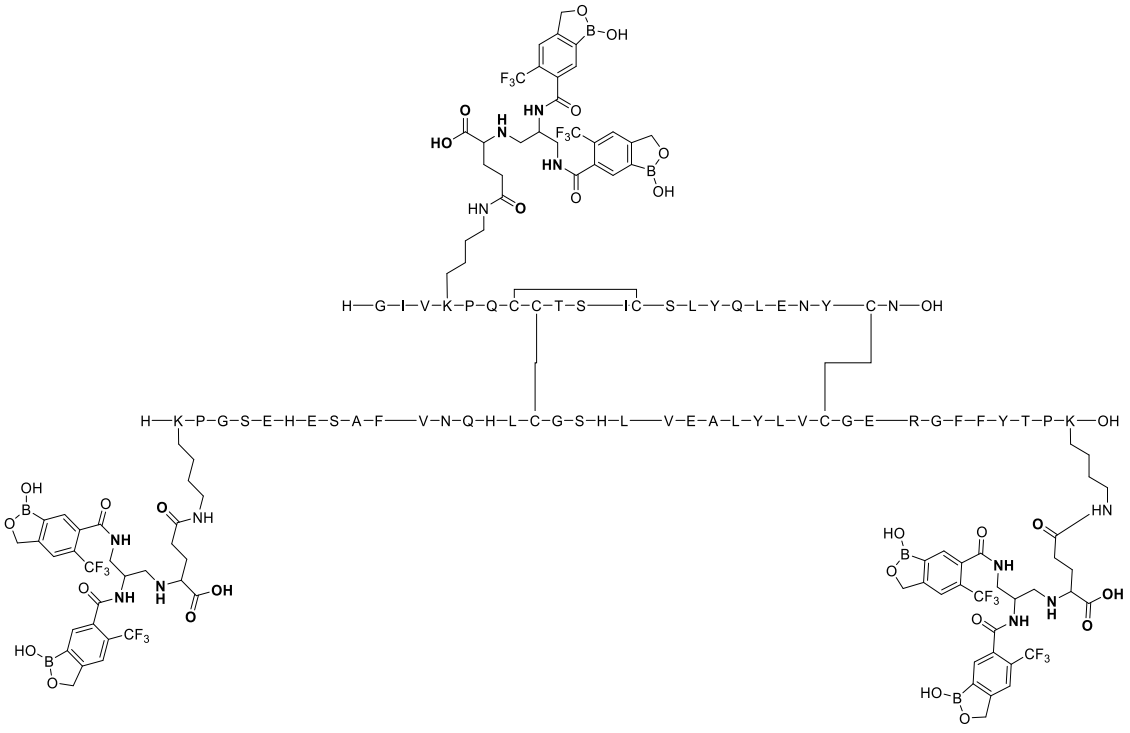
Ejemplo 151:



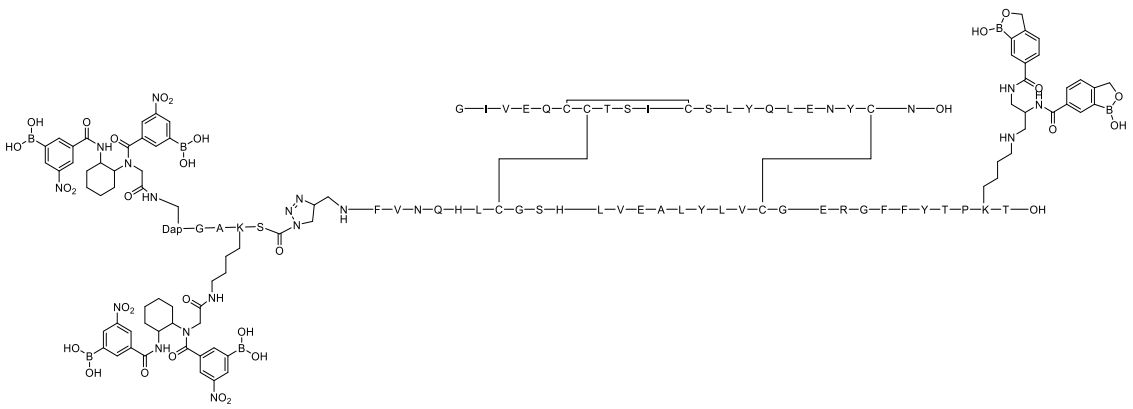
Ejemplo 152:



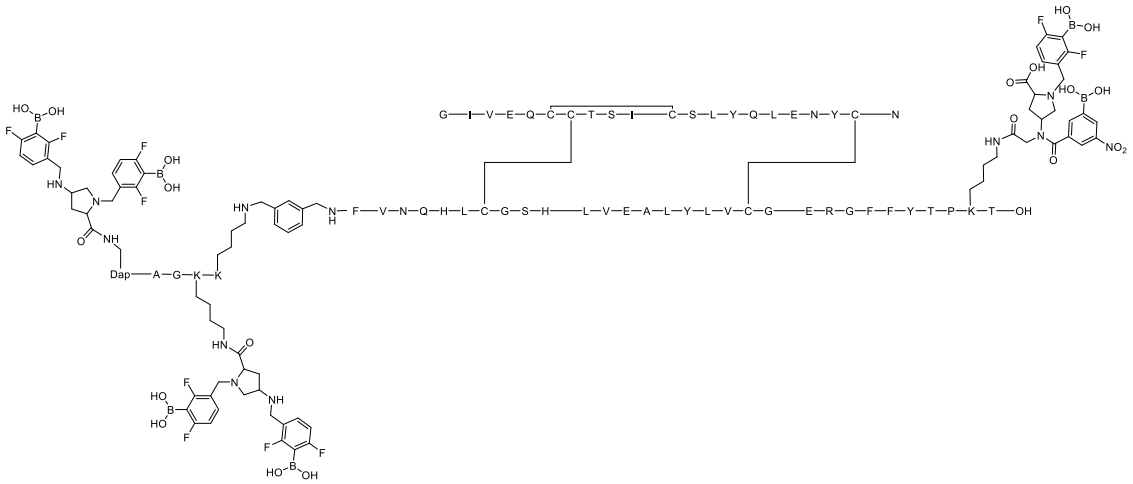
Ejemplo 153:



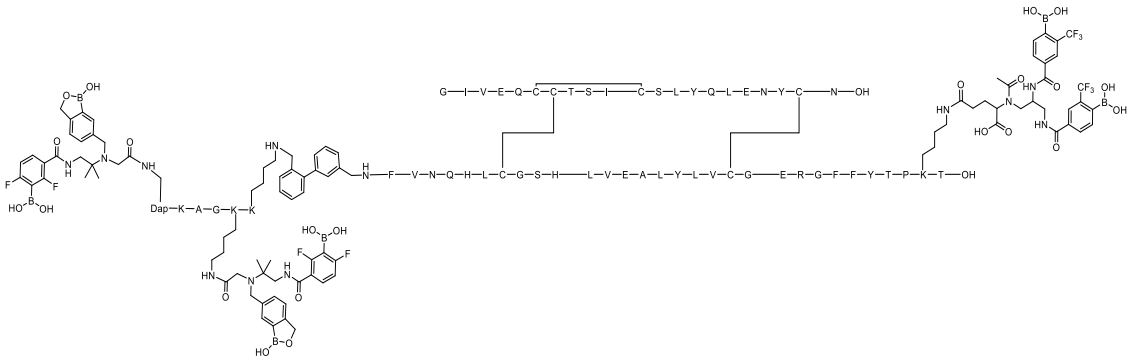
Ejemplo 154:



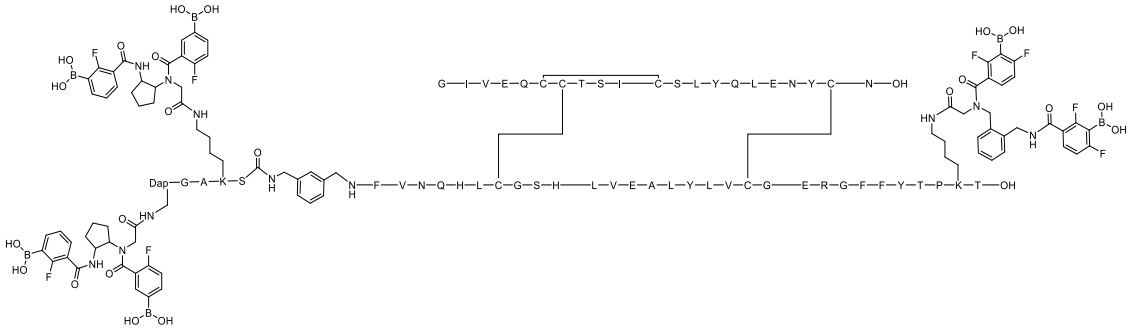
Ejemplo 155:



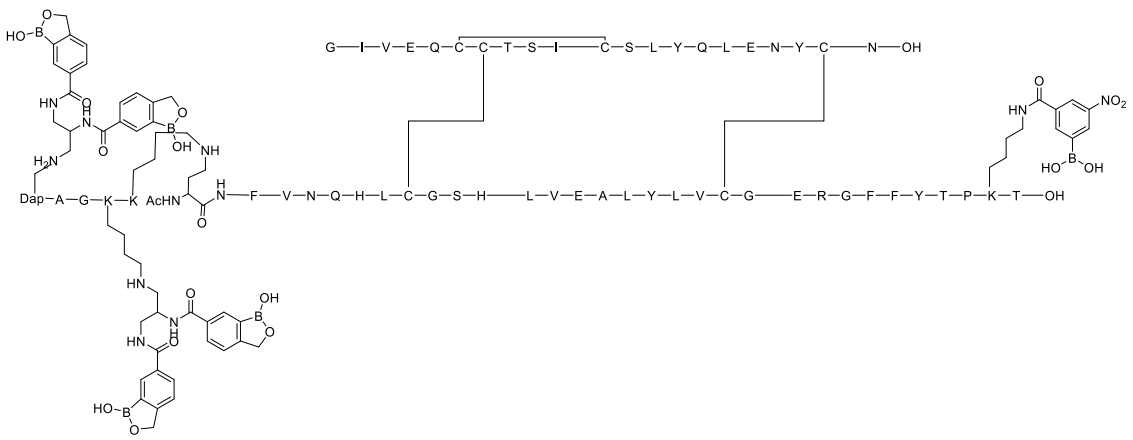
Ejemplo 156:



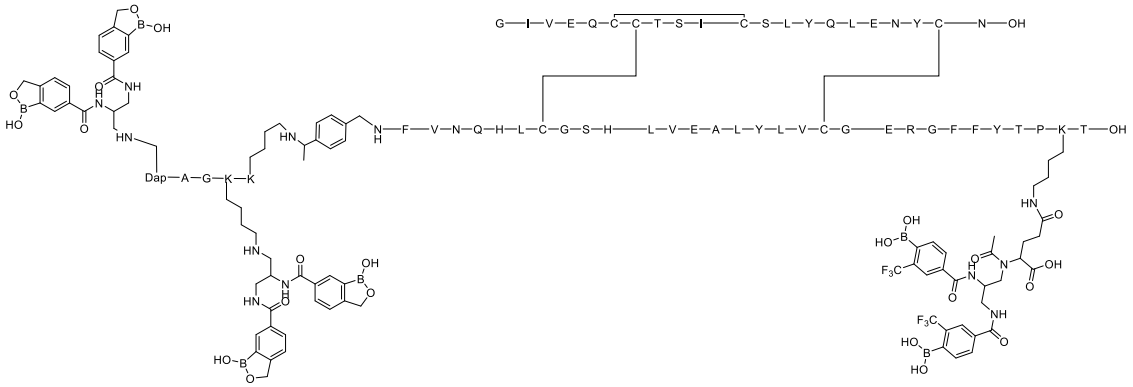
Ejemplo 157:



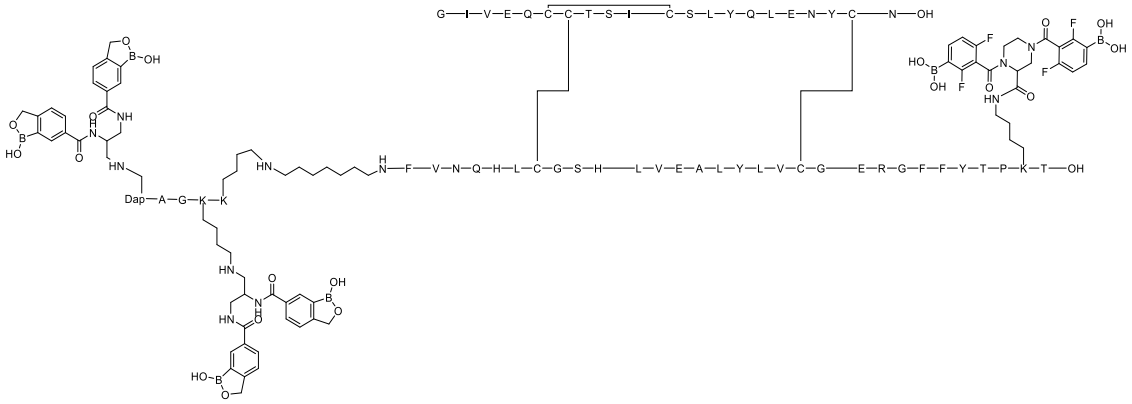
Ejemplo 158:



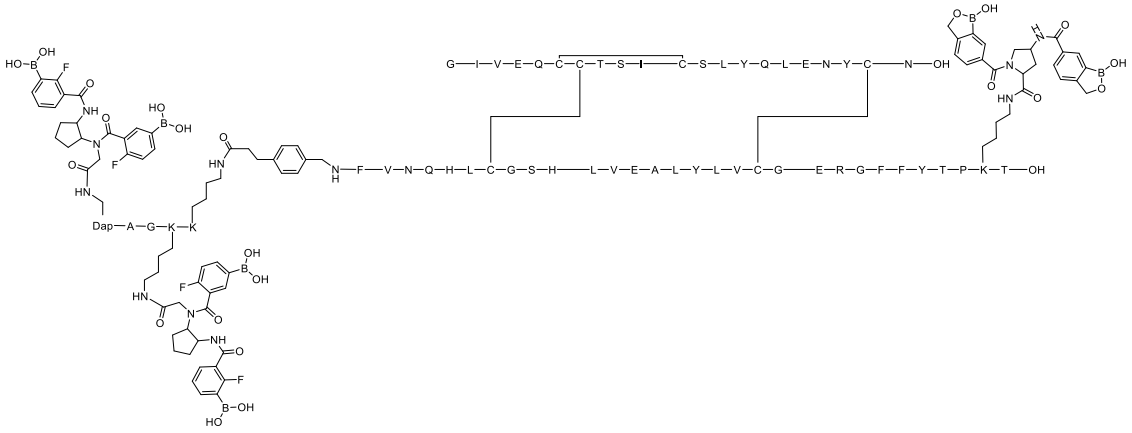
Ejemplo 159:



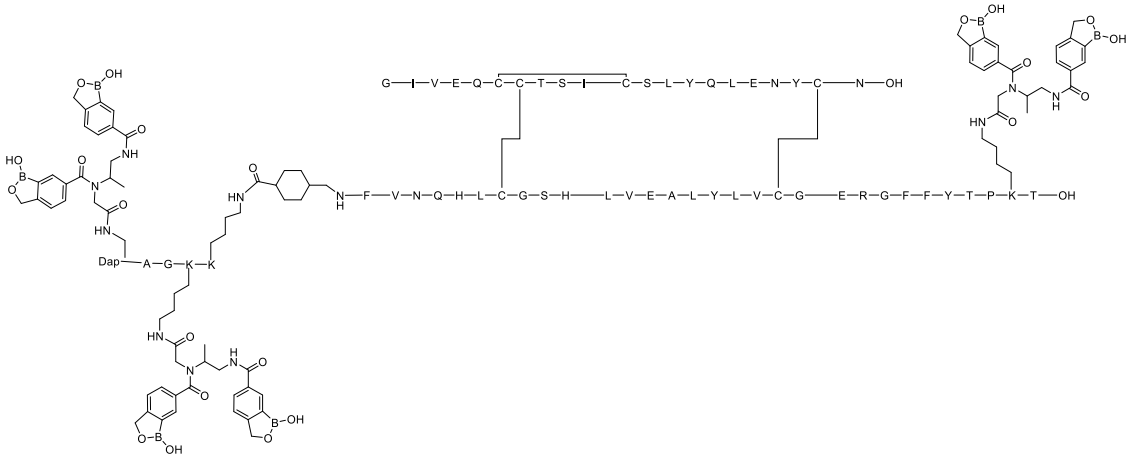
Ejemplo 160:



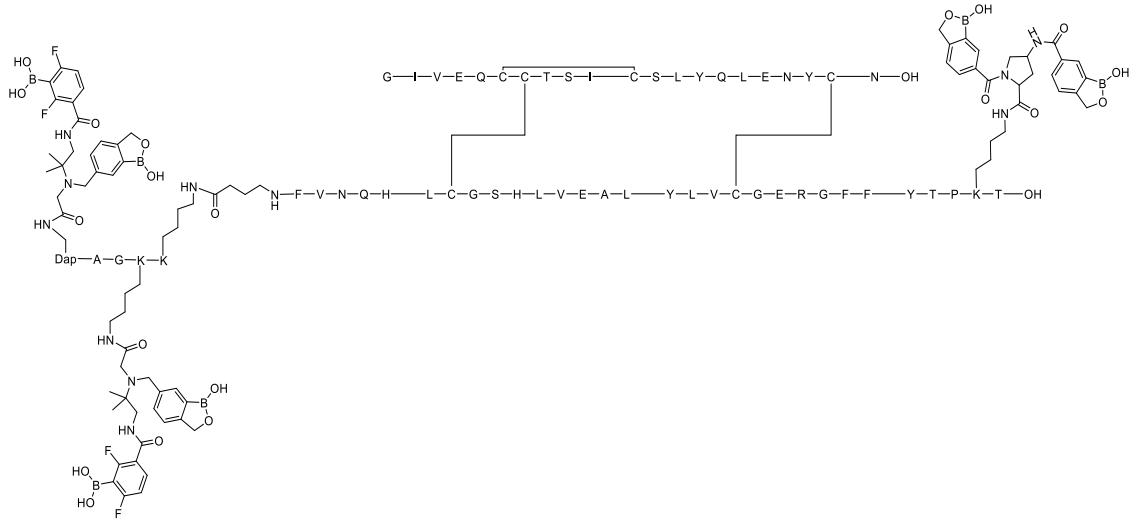
Ejemplo 161:



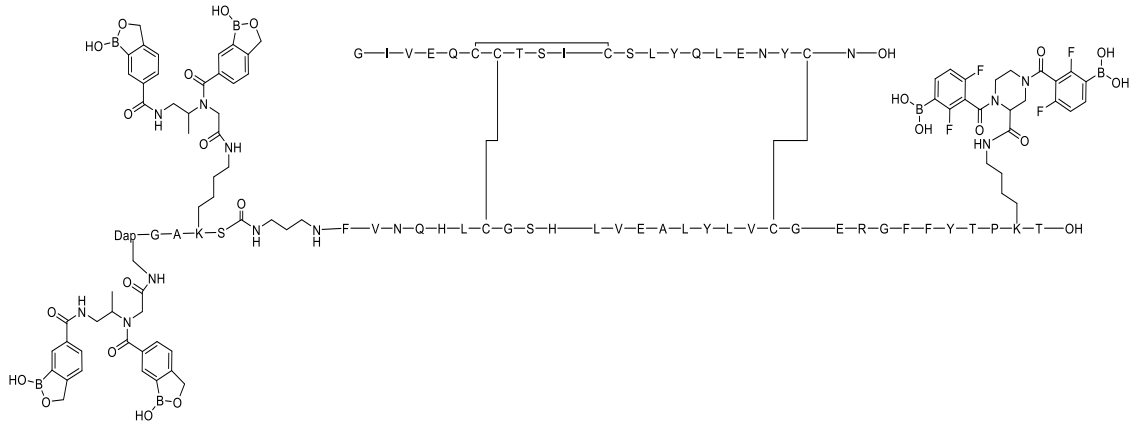
Ejemplo 162:



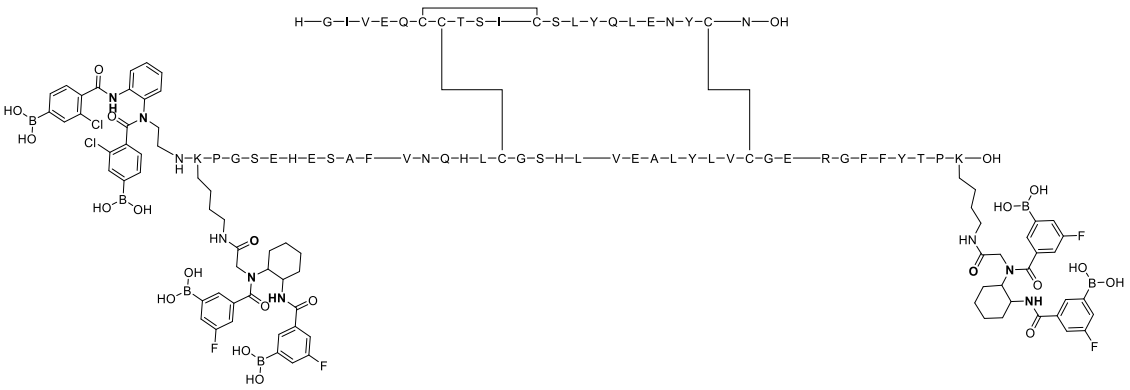
Ejemplo 162:



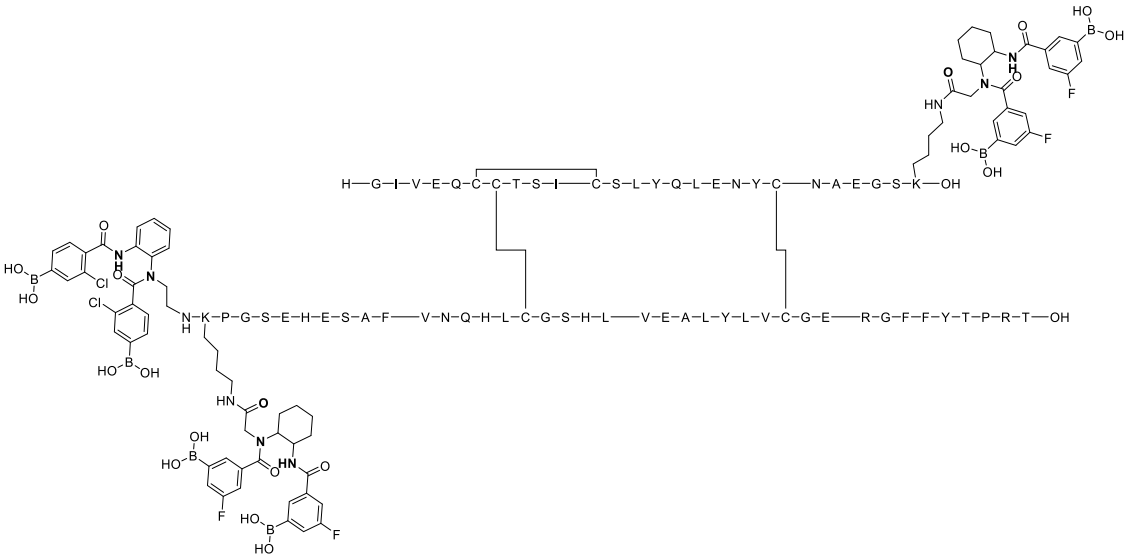
Ejemplo 163:



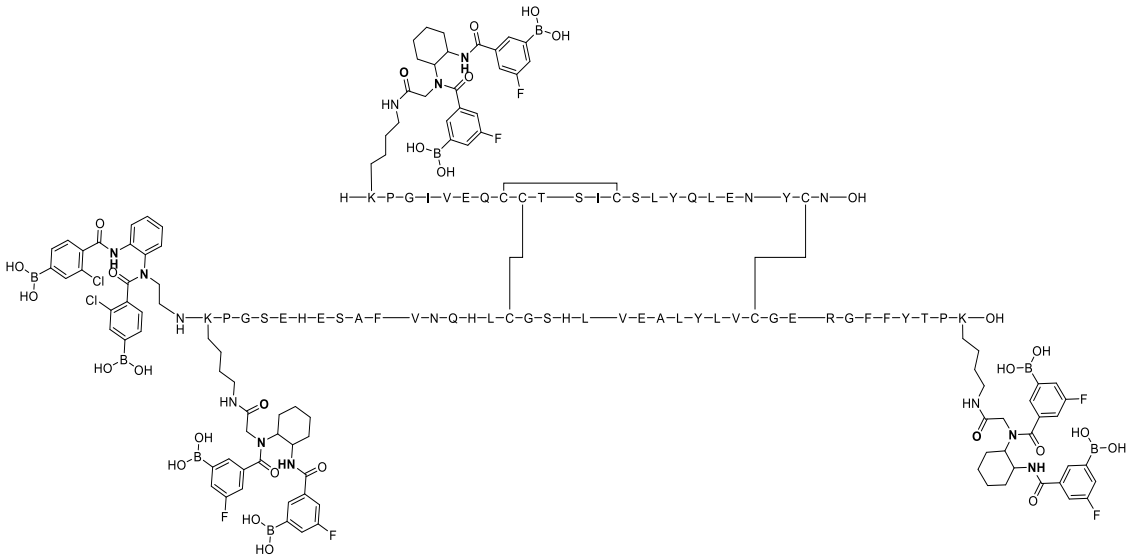
Ejemplo 164:



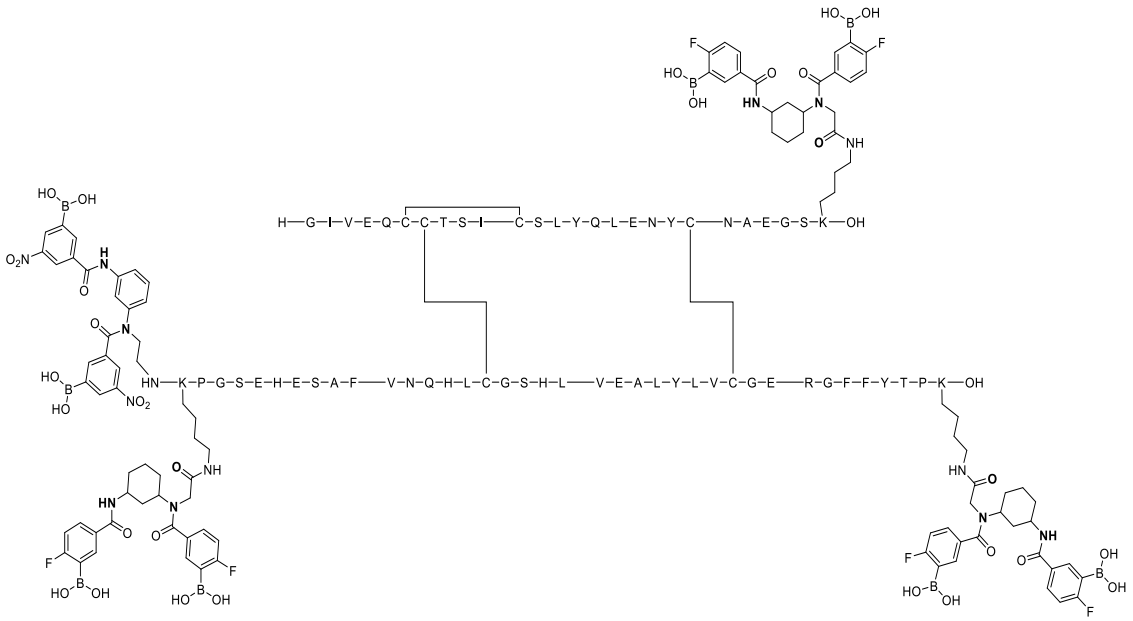
Ejemplo 165:



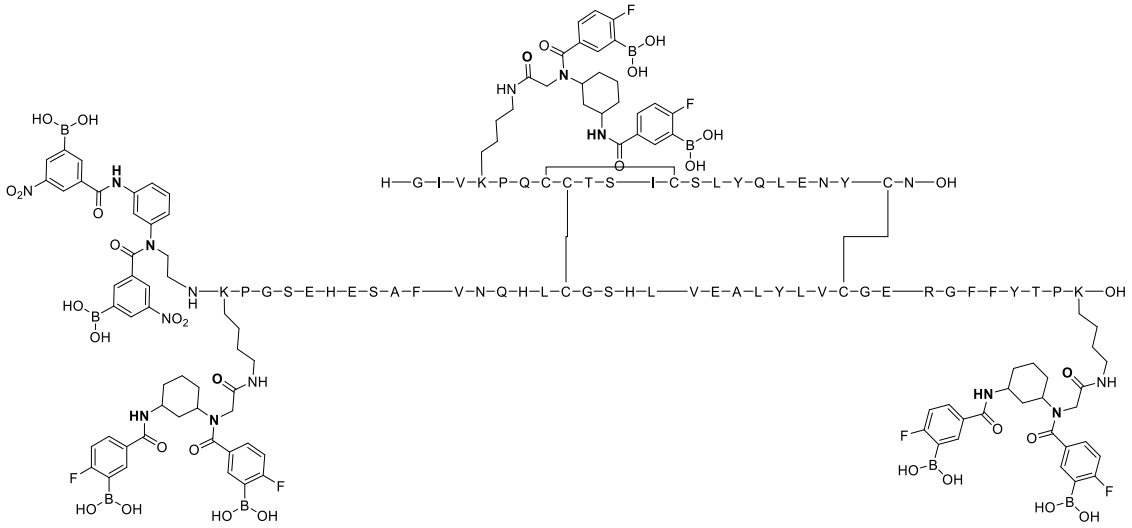
Ejemplo 166:



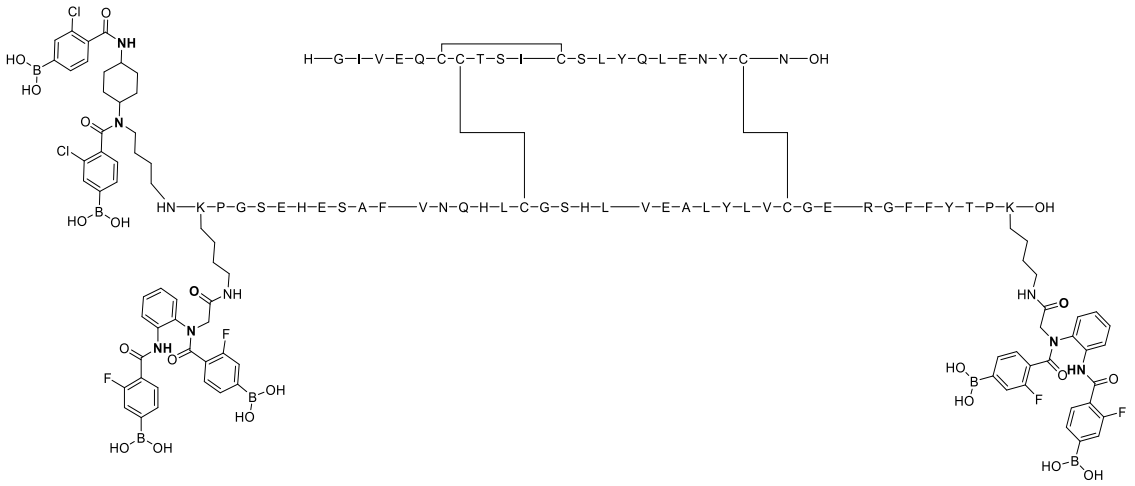
Ejemplo 167:



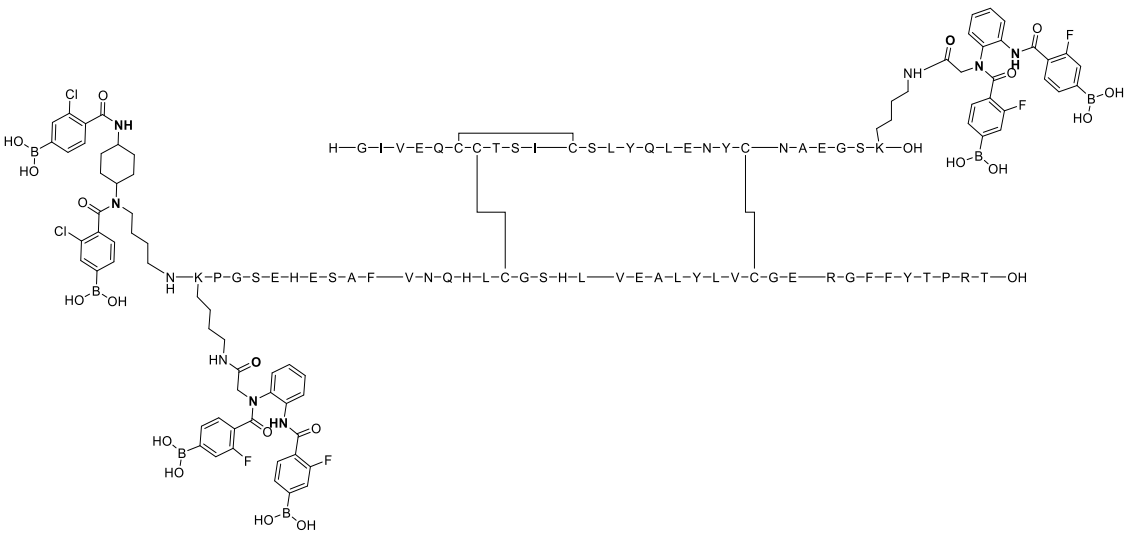
Ejemplo 168:



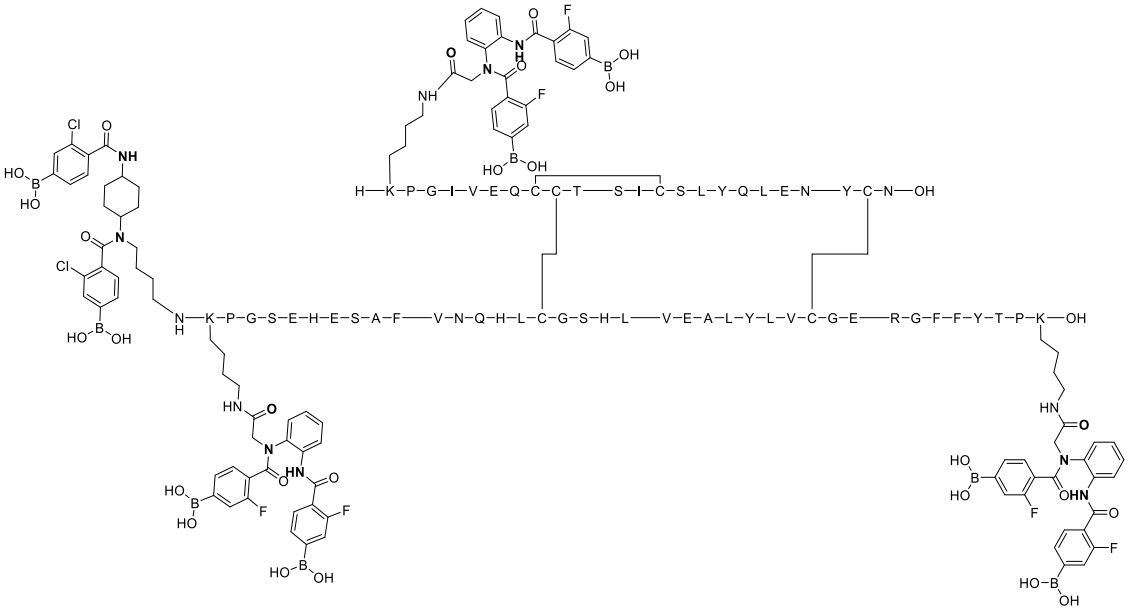
Ejemplo 169:



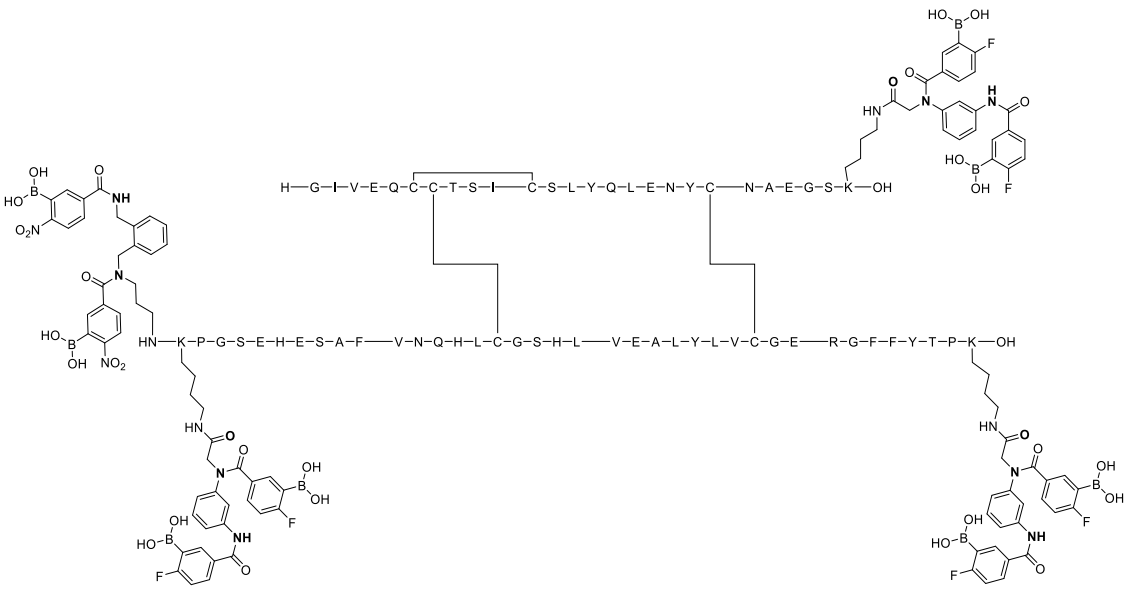
Ejemplo 170:



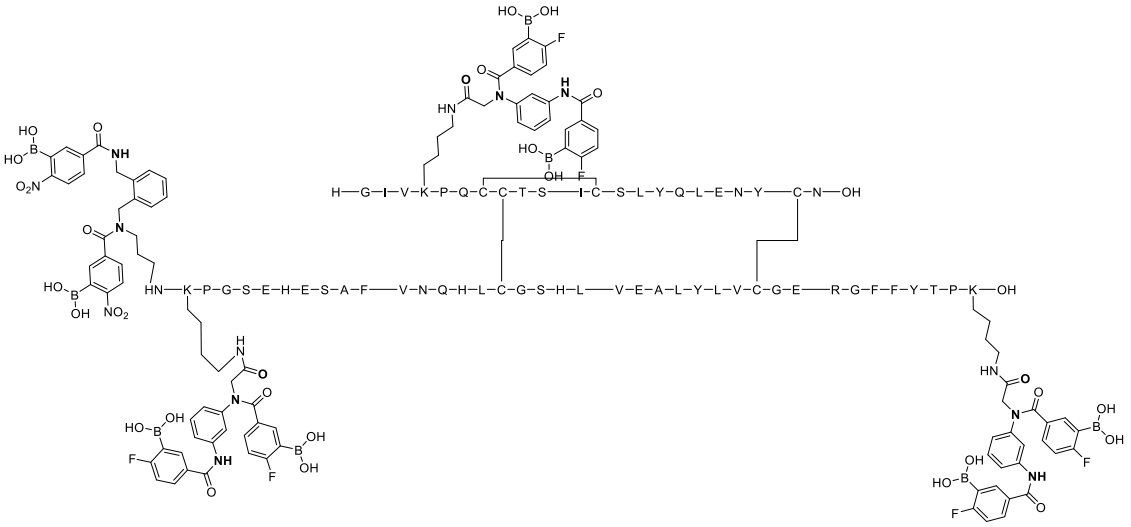
Ejemplo 171:



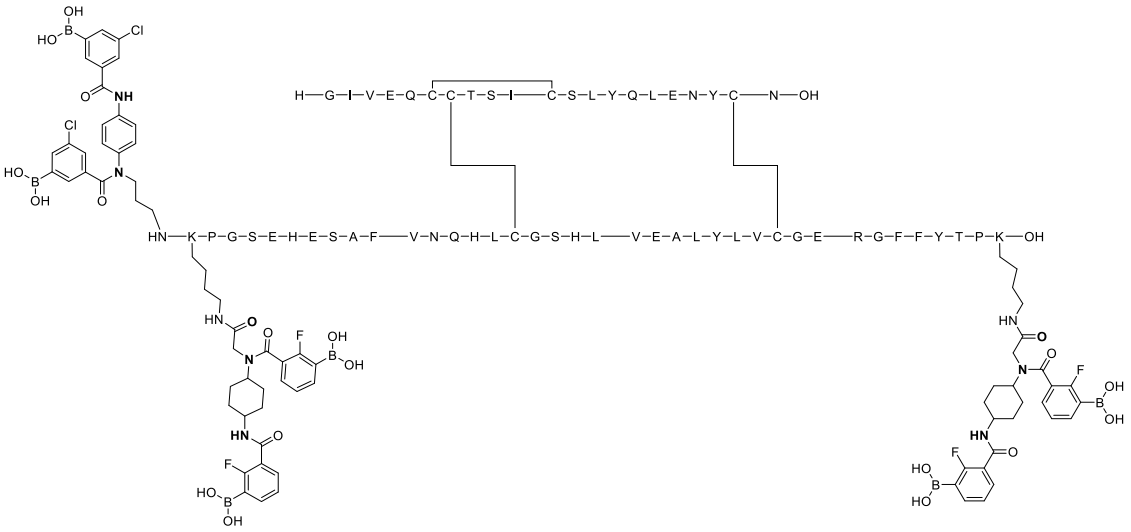
Ejemplo 172:



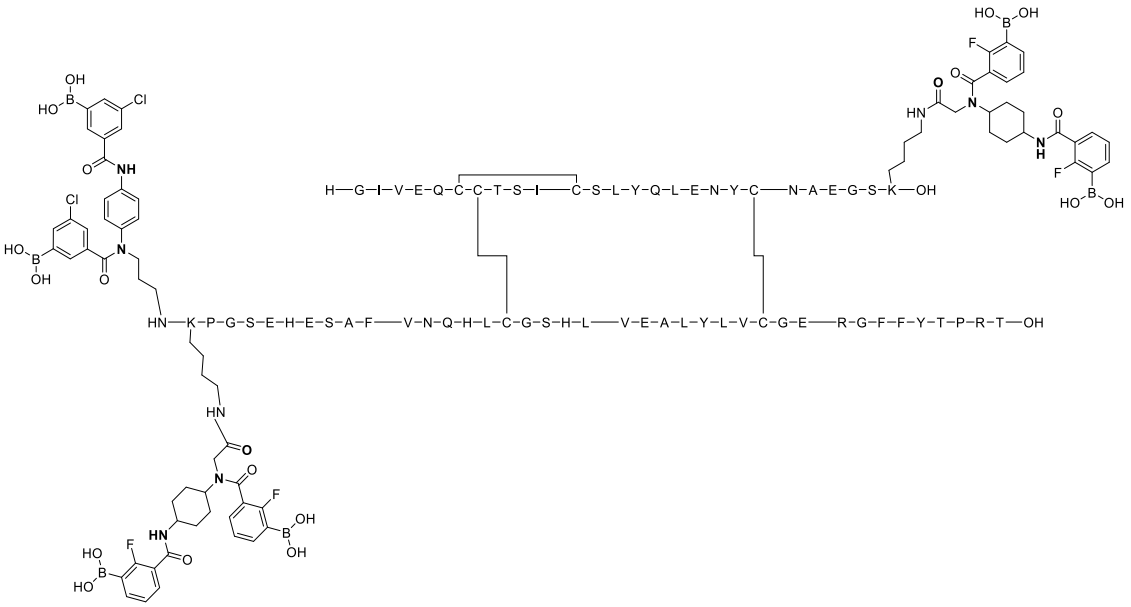
Ejemplo 173:



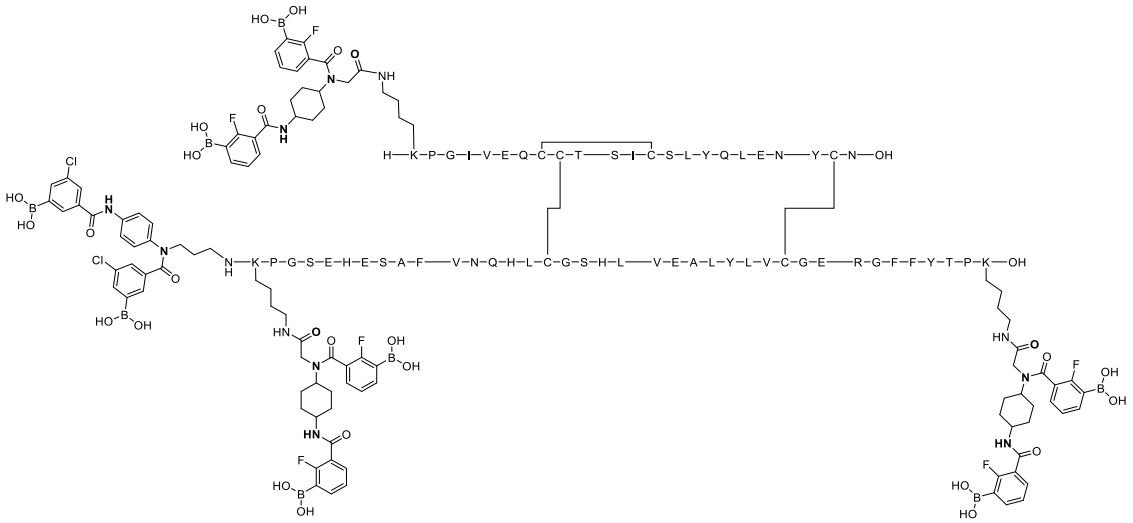
Ejemplo 174:



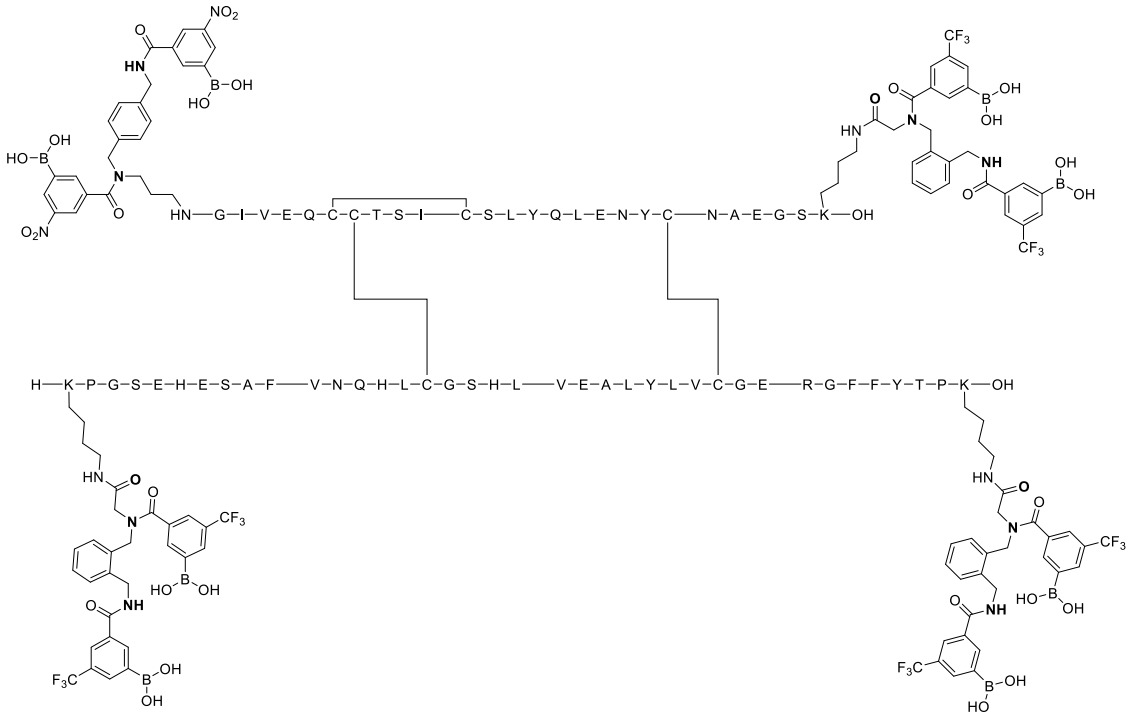
Ejemplo 175:



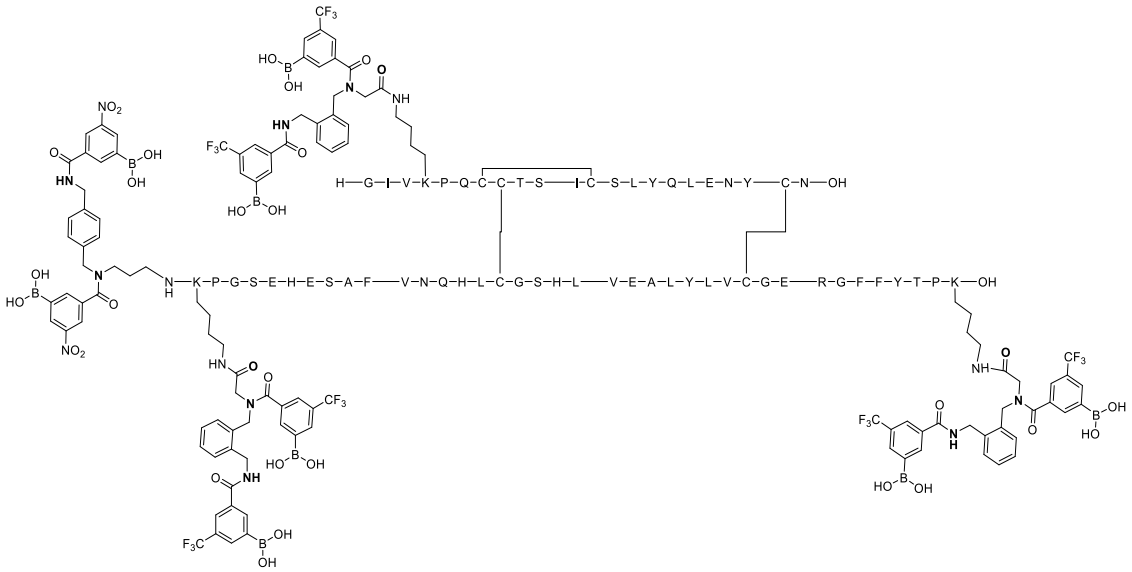
Ejemplo 176:



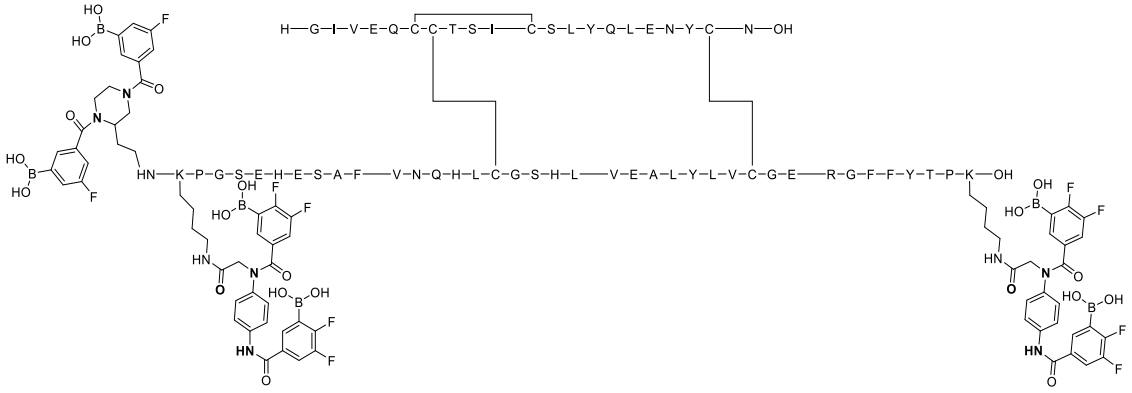
Ejemplo 177:



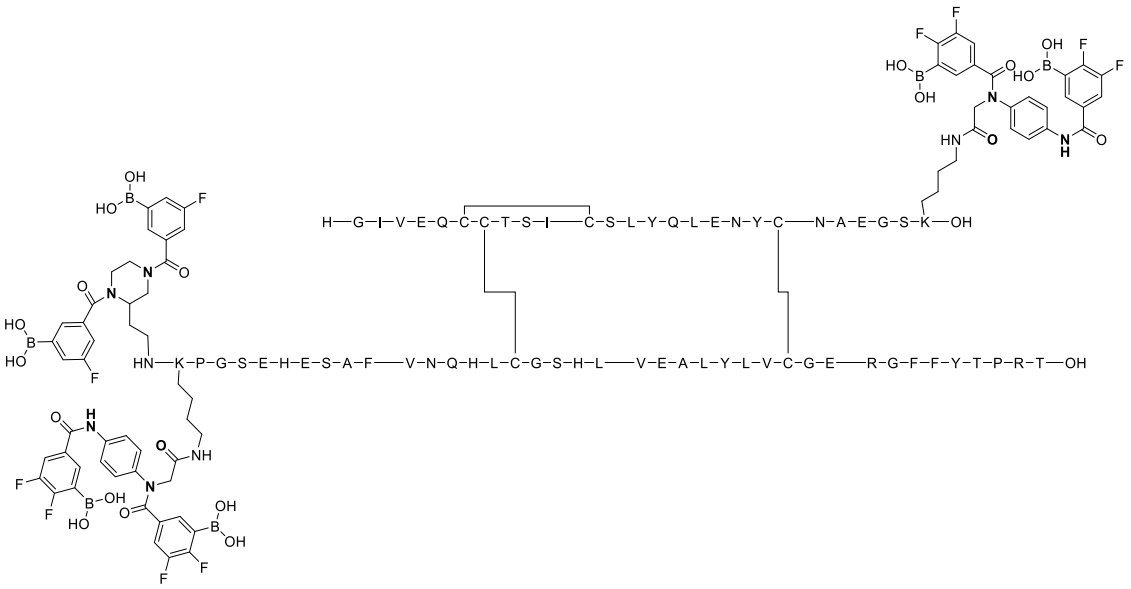
Ejemplo 178:



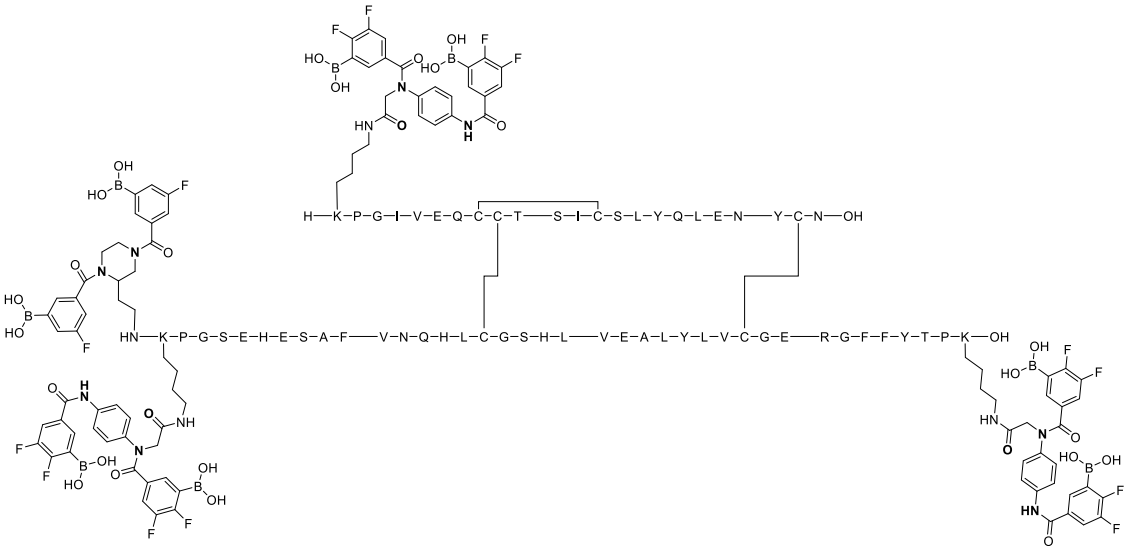
Ejemplo 179:



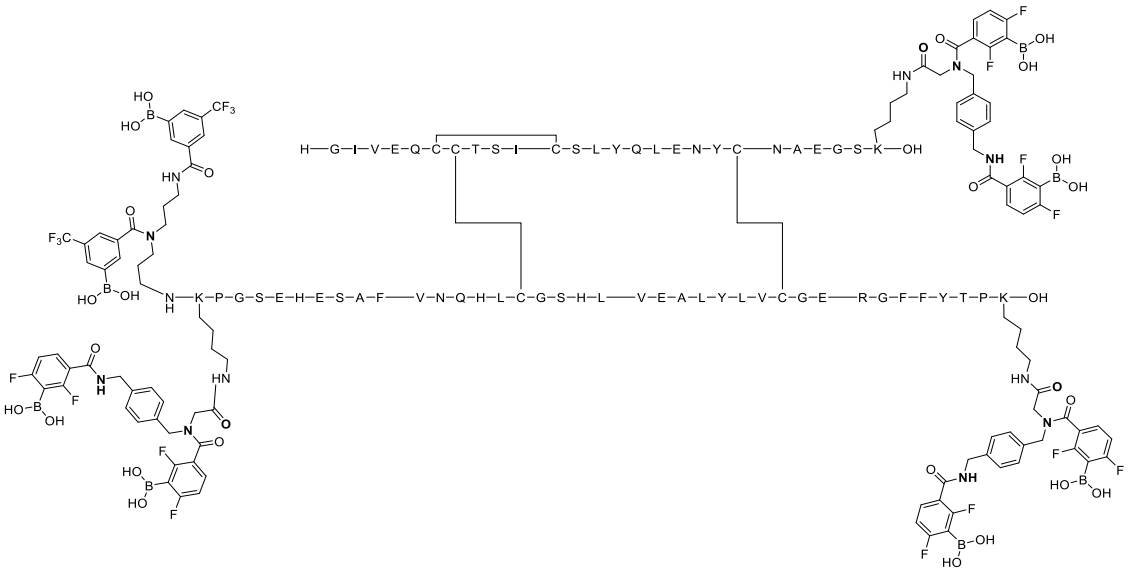
Ejemplo 180:



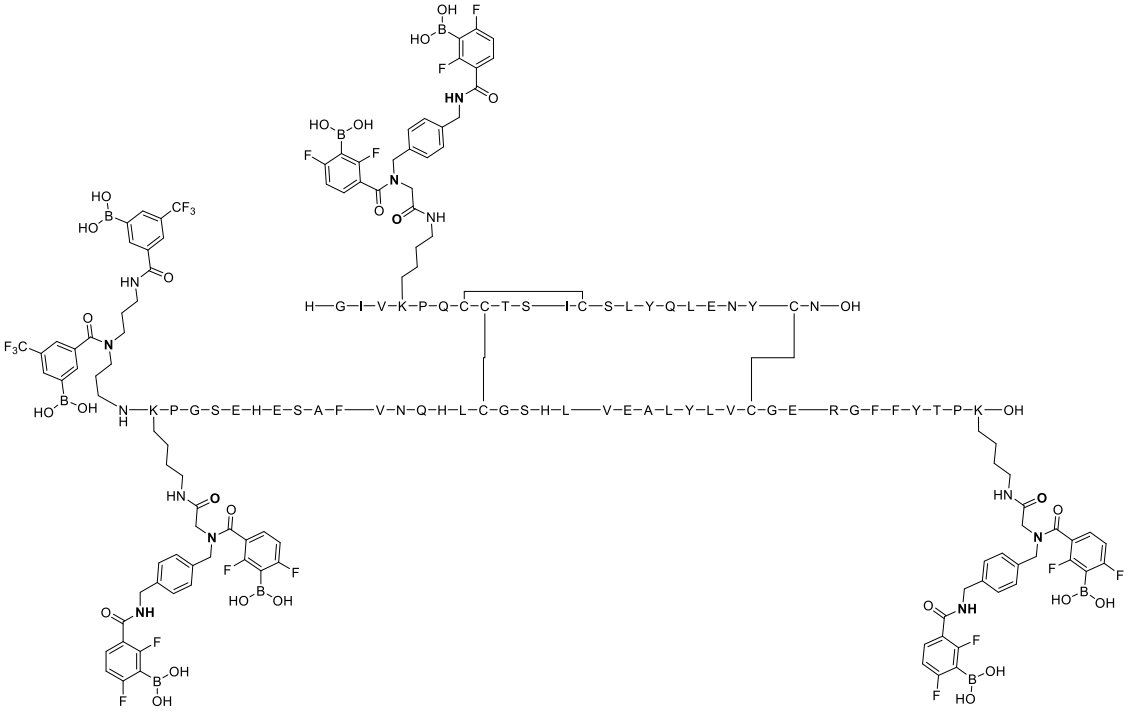
Ejemplo 181:



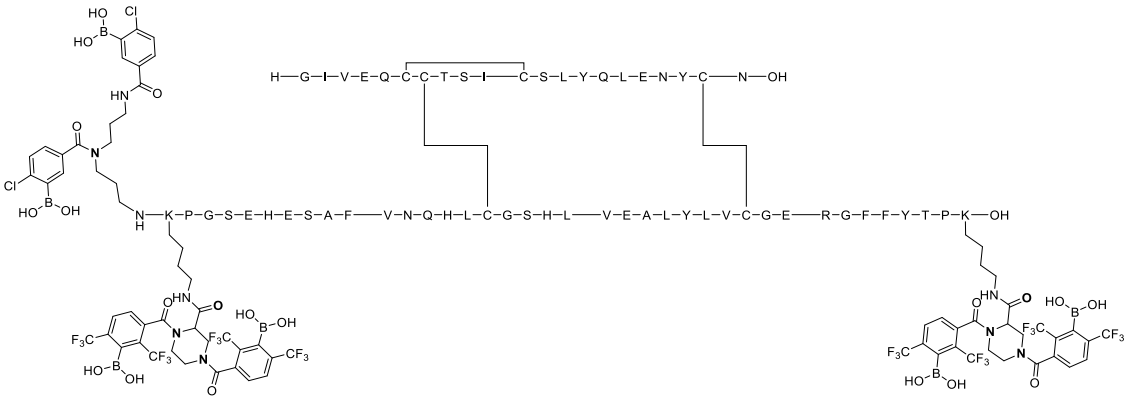
Ejemplo 182:



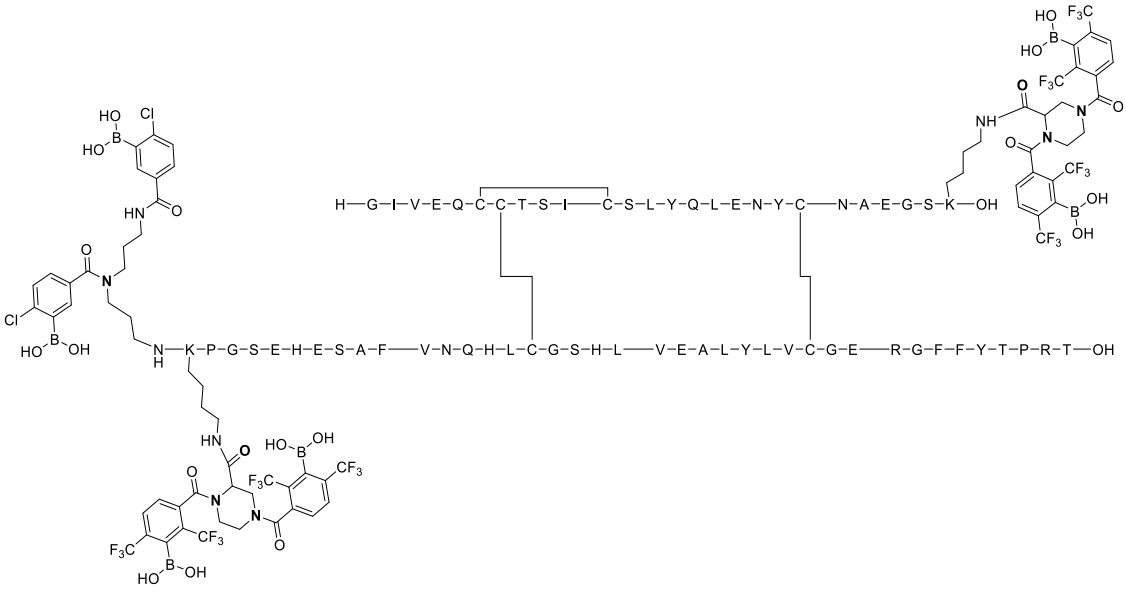
Ejemplo 183:



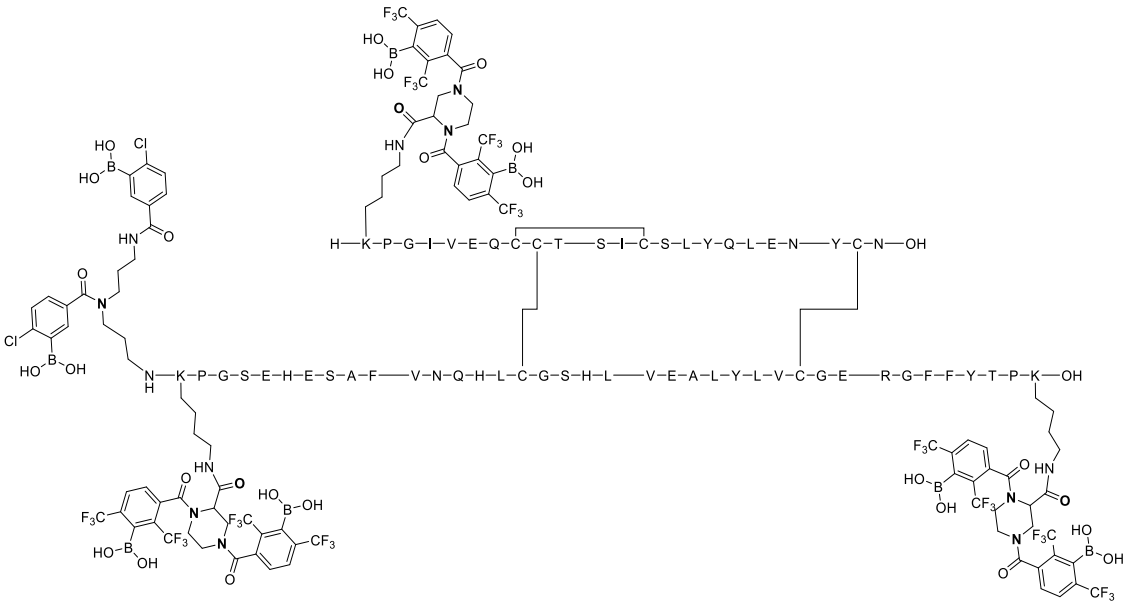
Ejemplo 184:



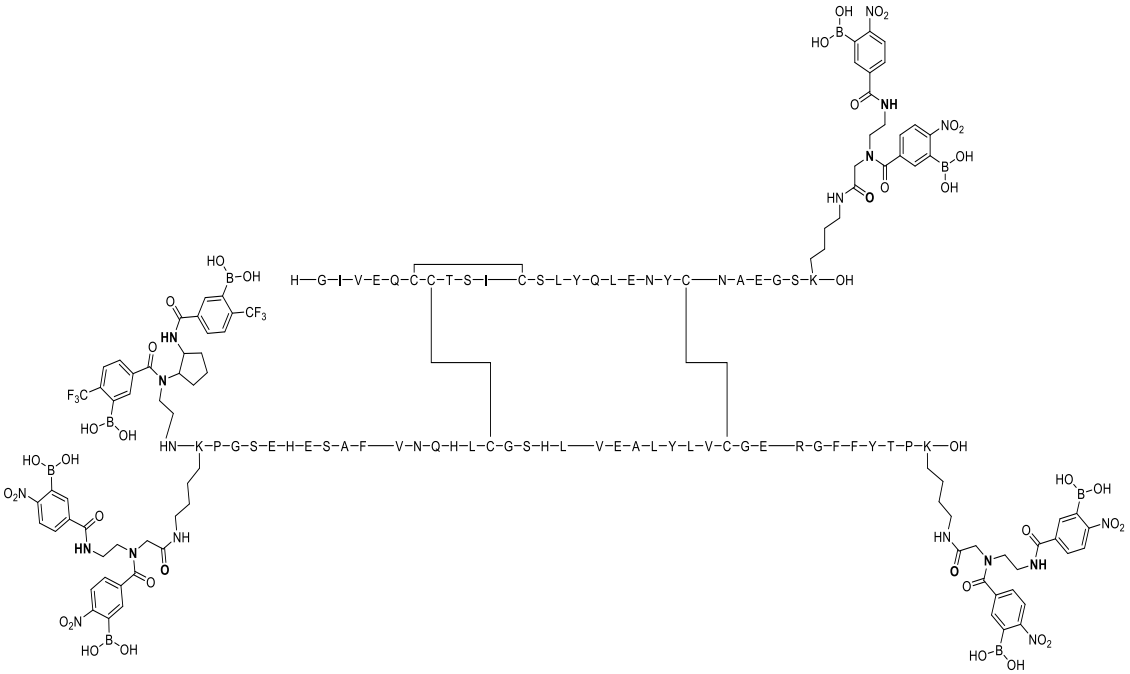
Ejemplo 185:



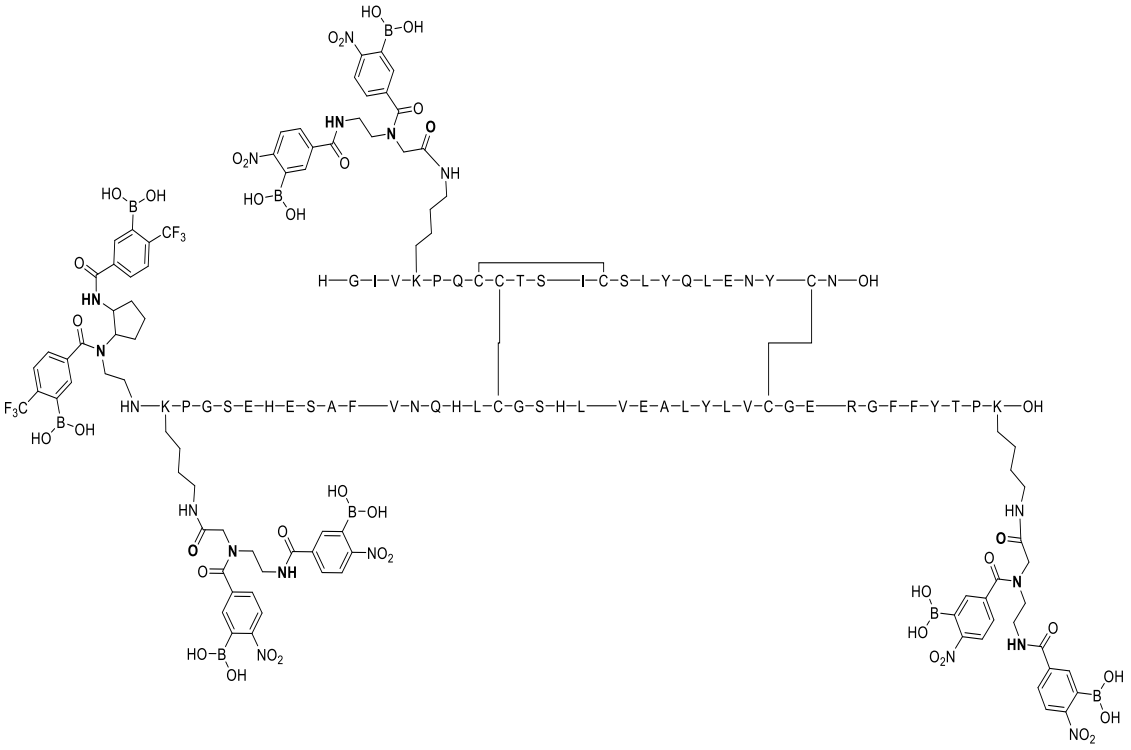
Ejemplo 186:



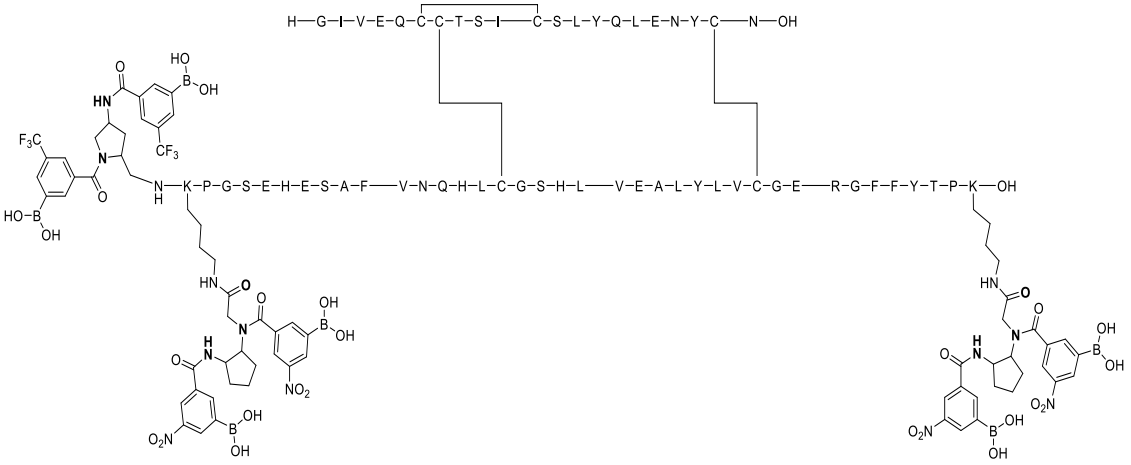
Ejemplo 187:



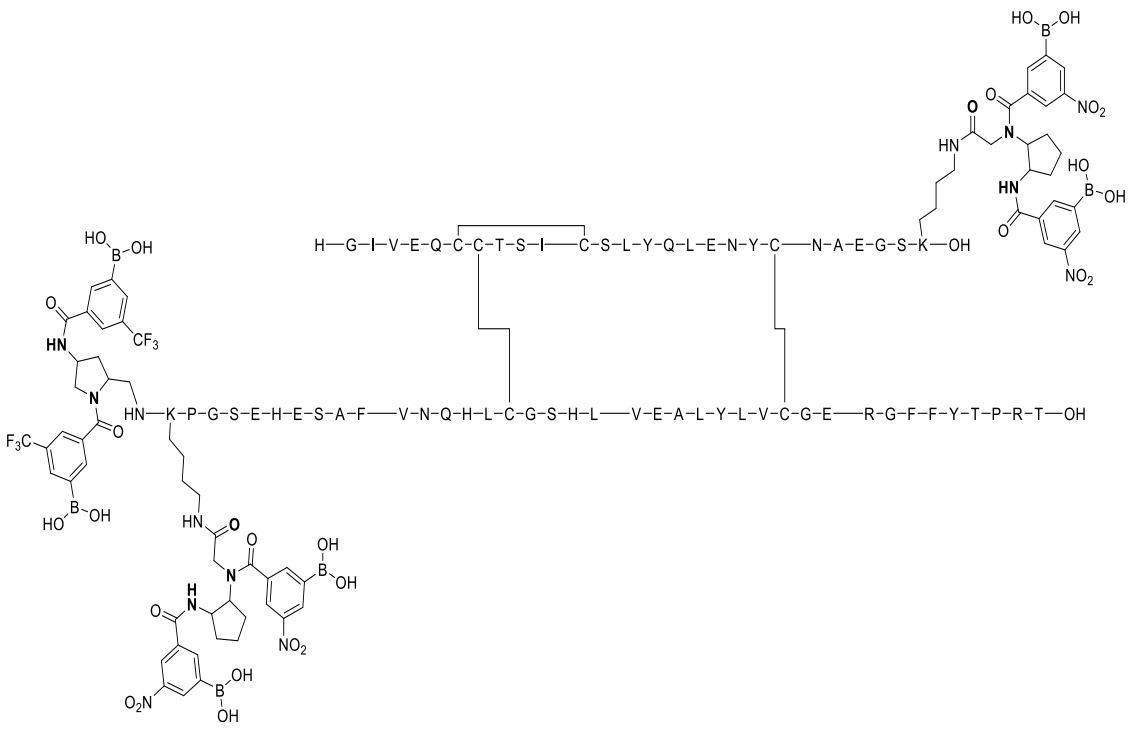
Ejemplo 188:



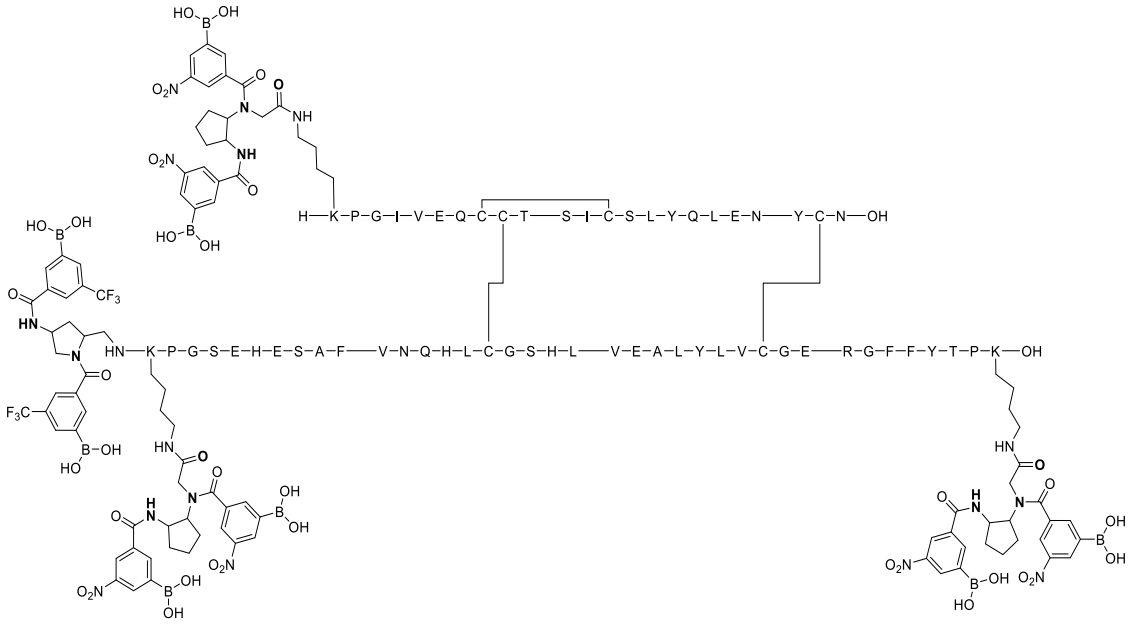
Ejemplo 189:



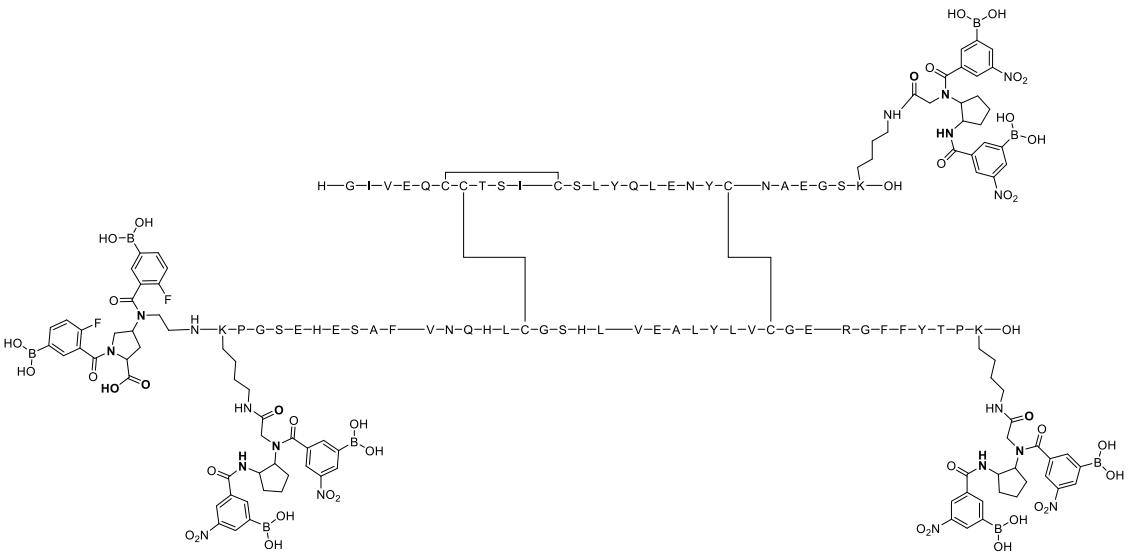
Ejemplo 190:



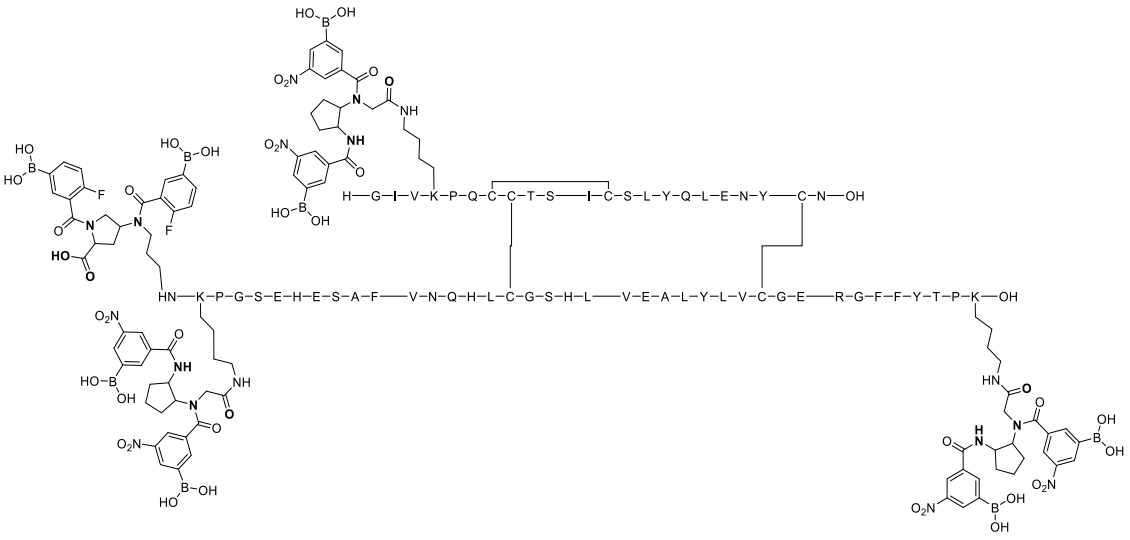
Ejemplo 191:



Ejemplo 192:

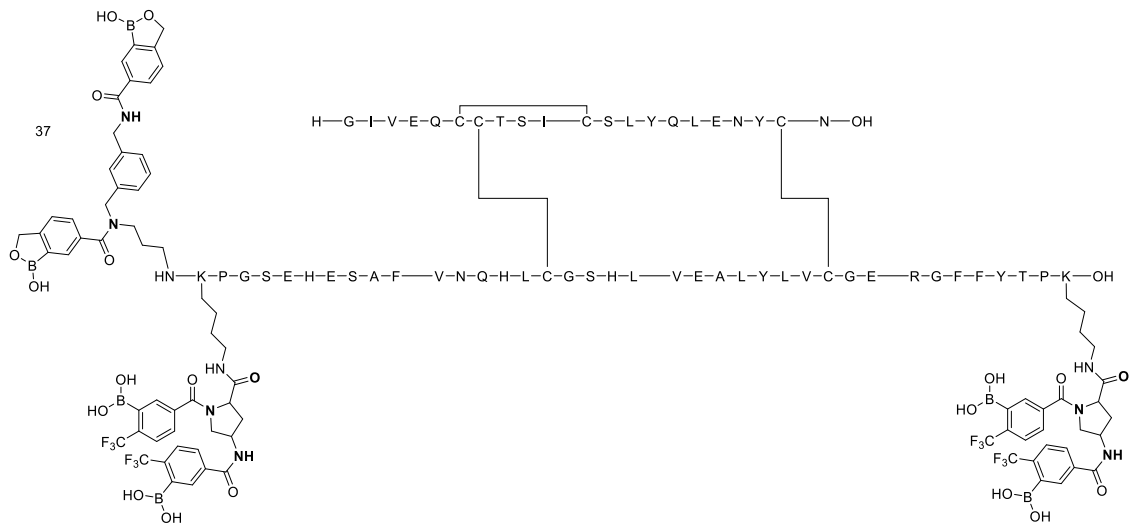


Ejemplo 193:

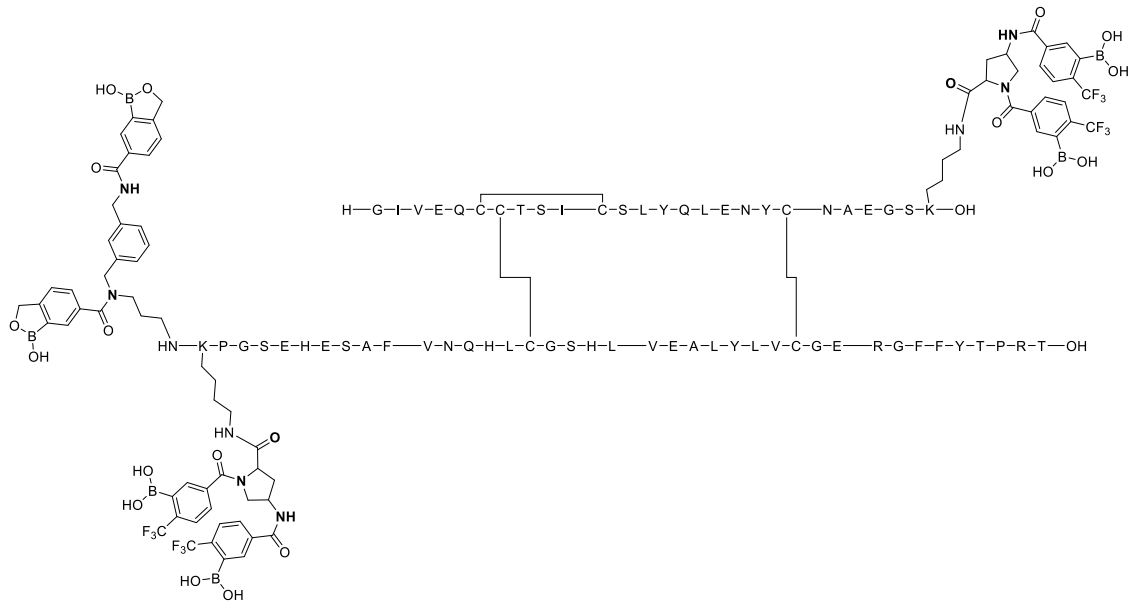


Ejemplo 194:

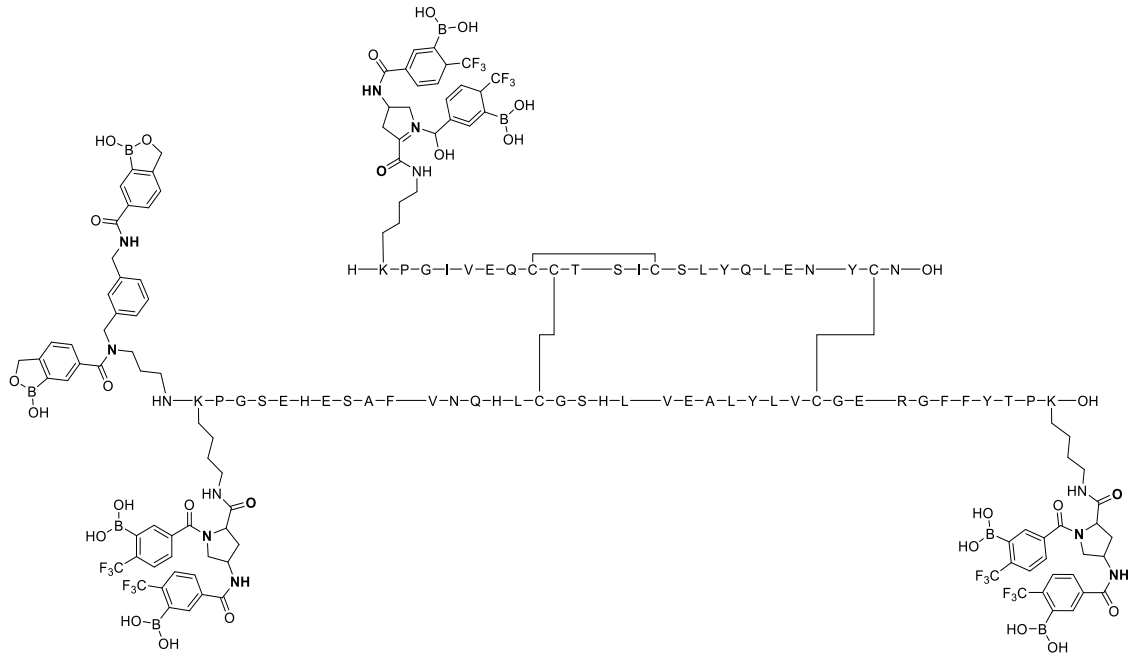
37



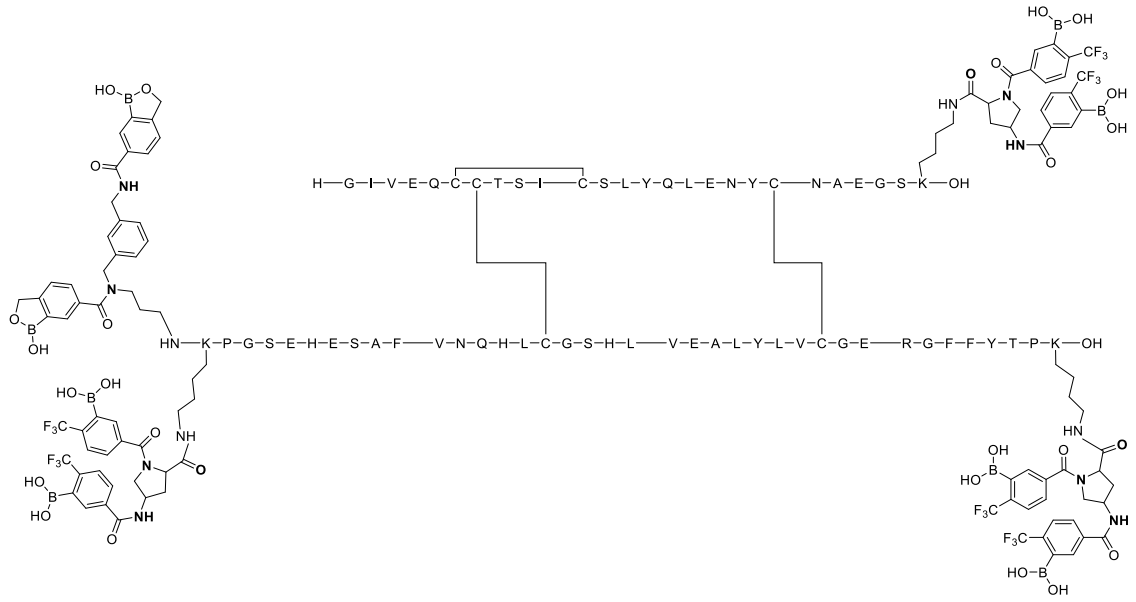
Ejemplo 195:



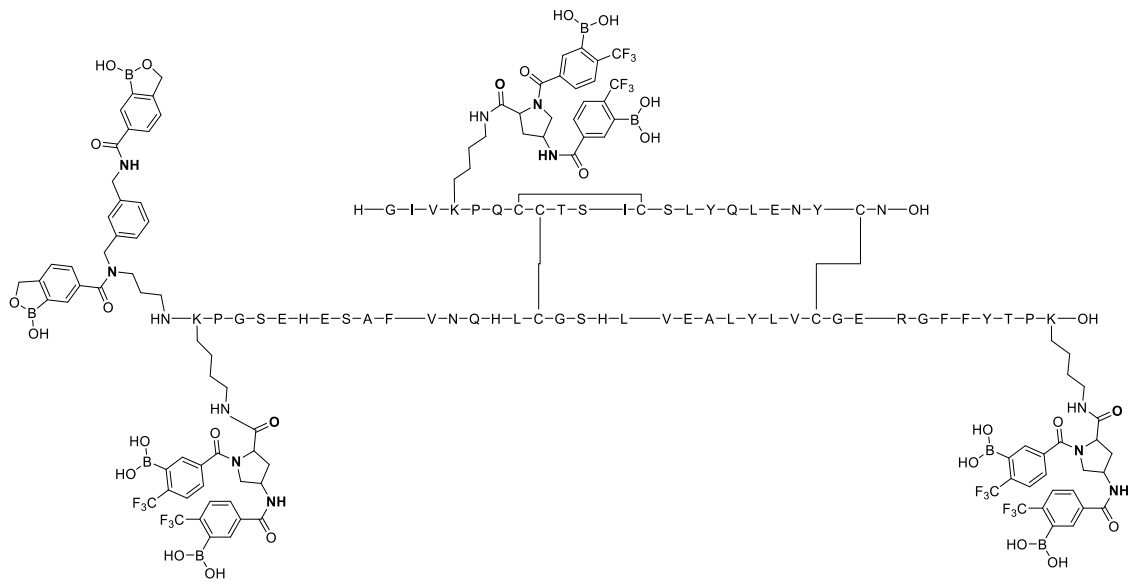
Ejemplo 196:



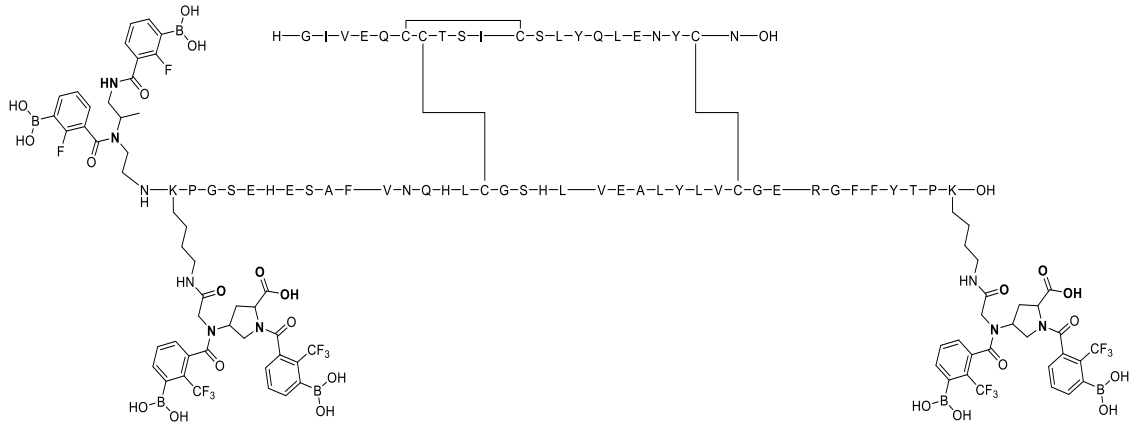
Ejemplo 197:



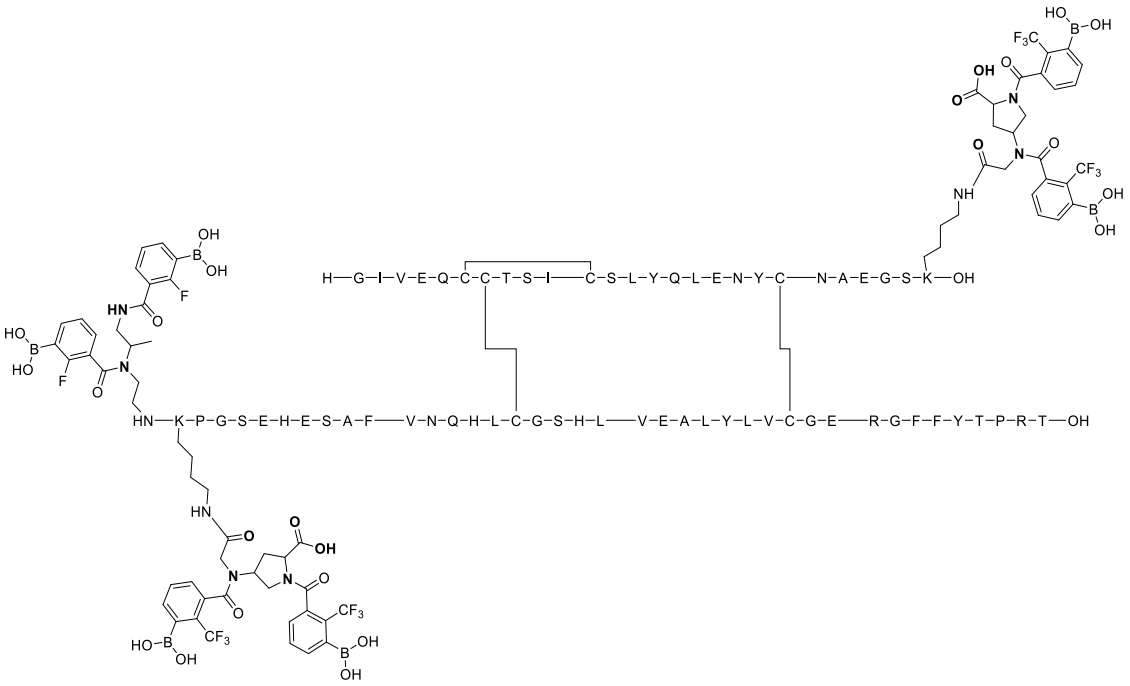
Ejemplo 198:



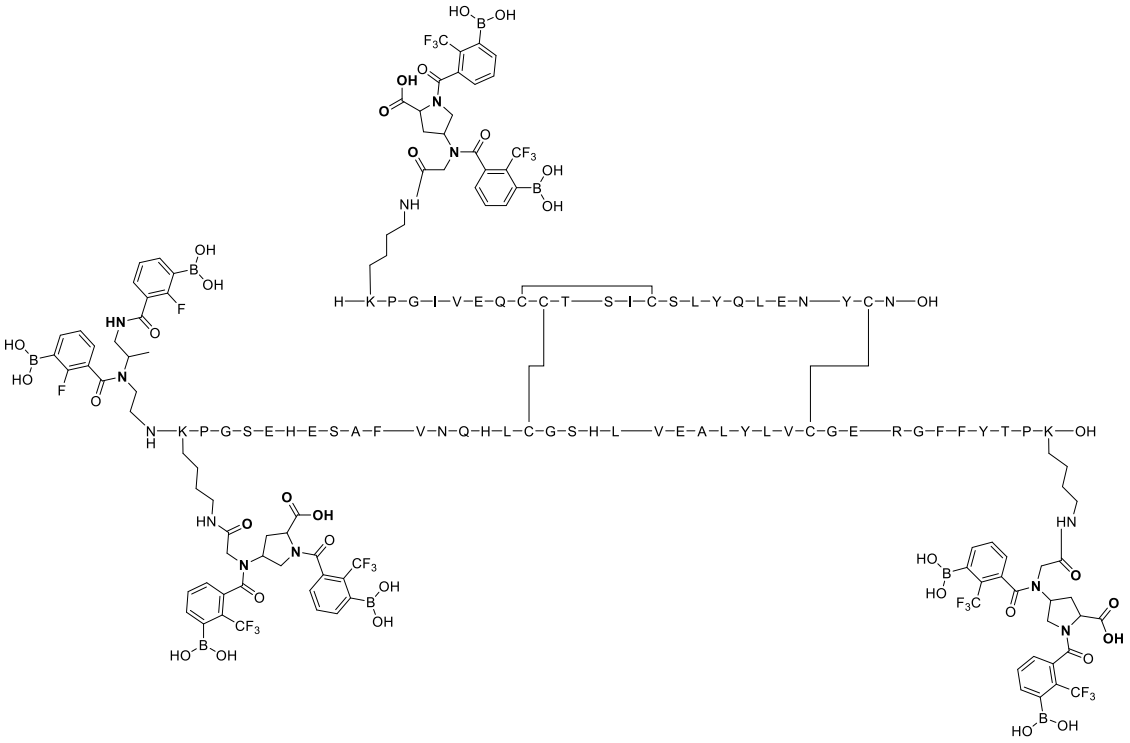
Ejemplo 199:



Ejemplo 200:

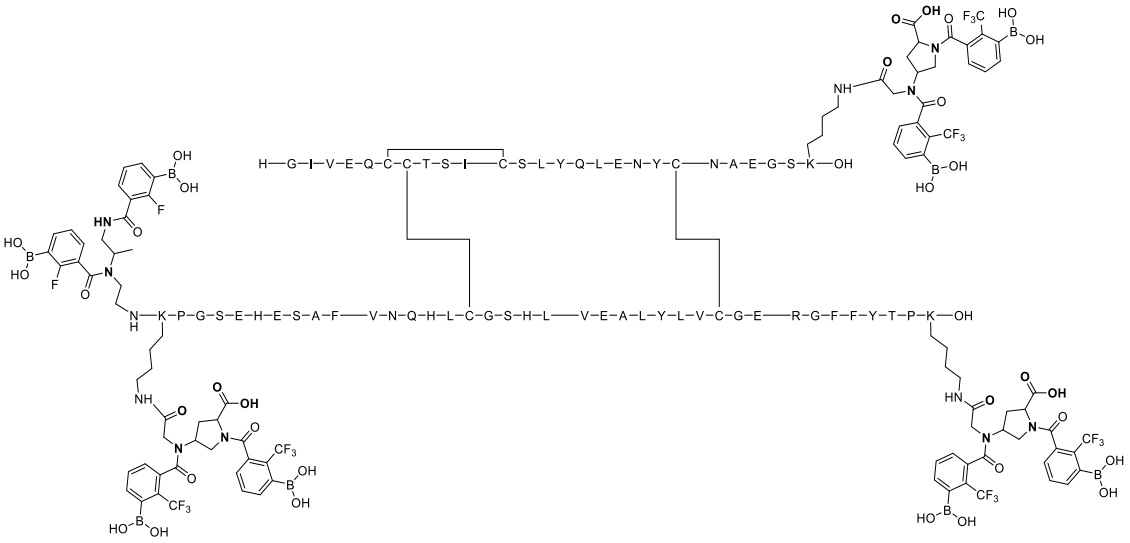


Ejemplo 201:

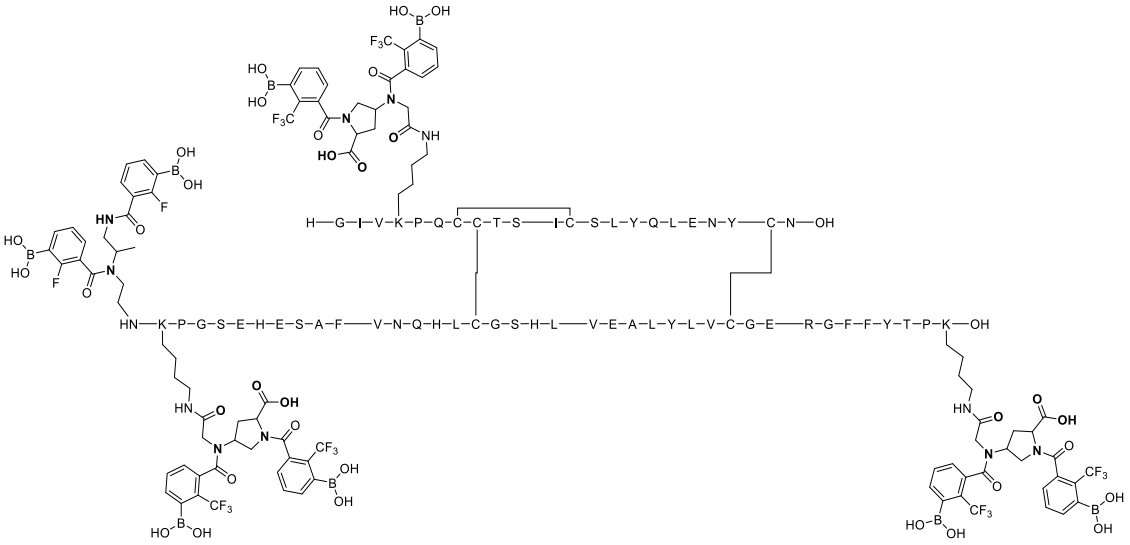


5

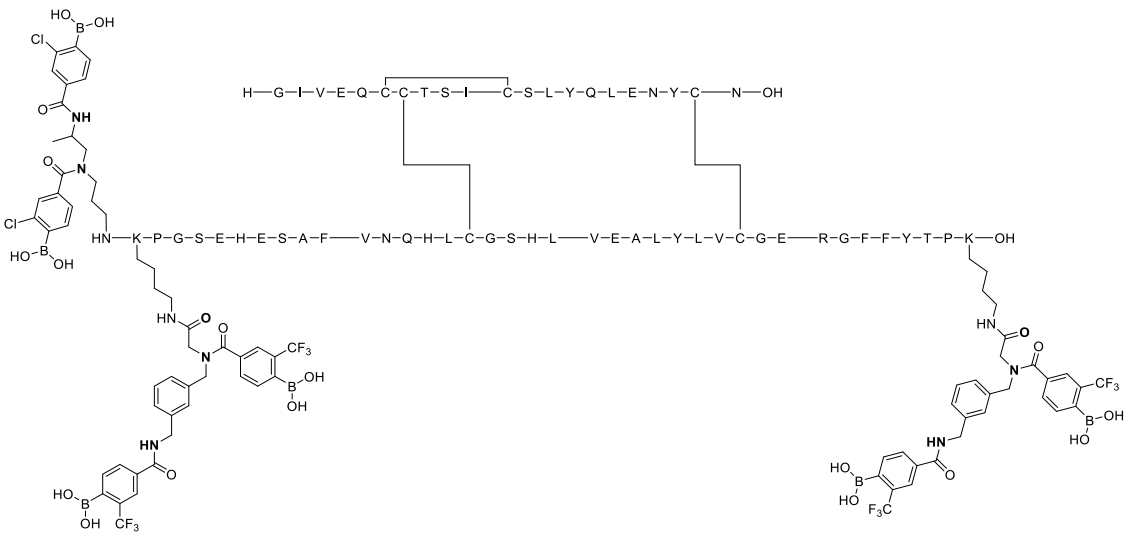
Ejemplo 202:



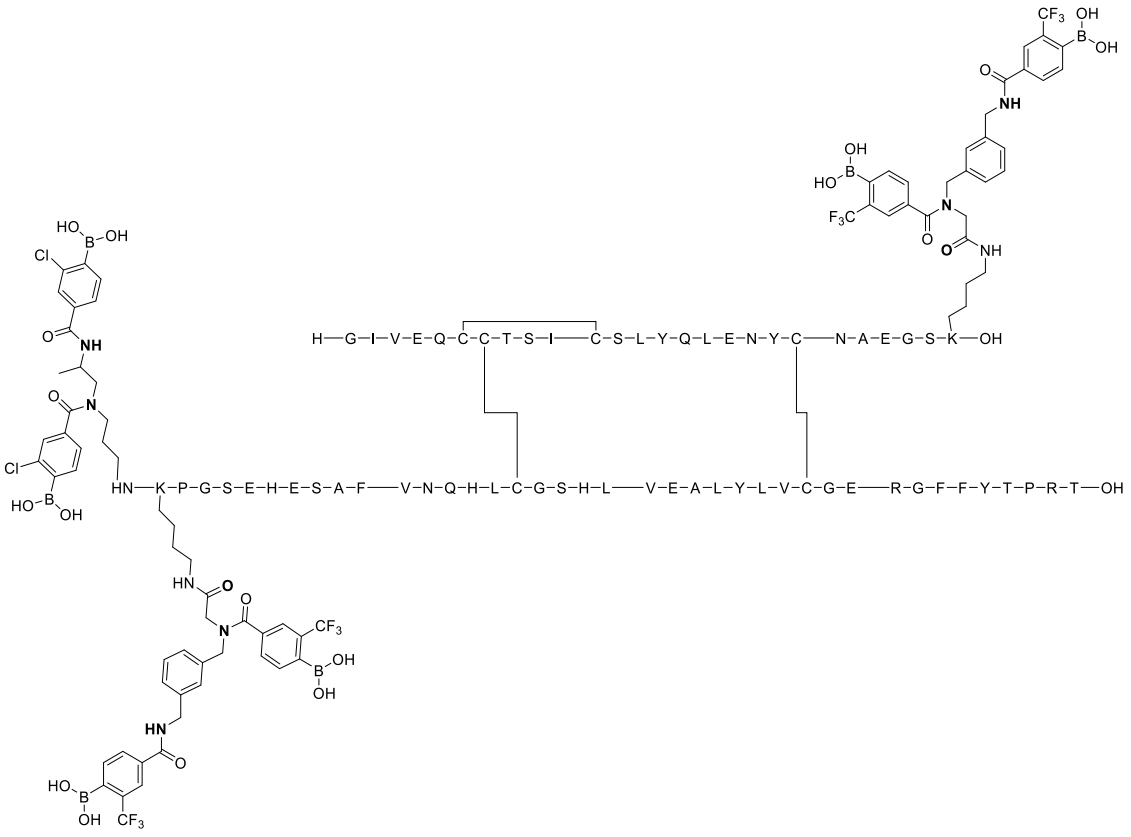
Ejemplo 203:



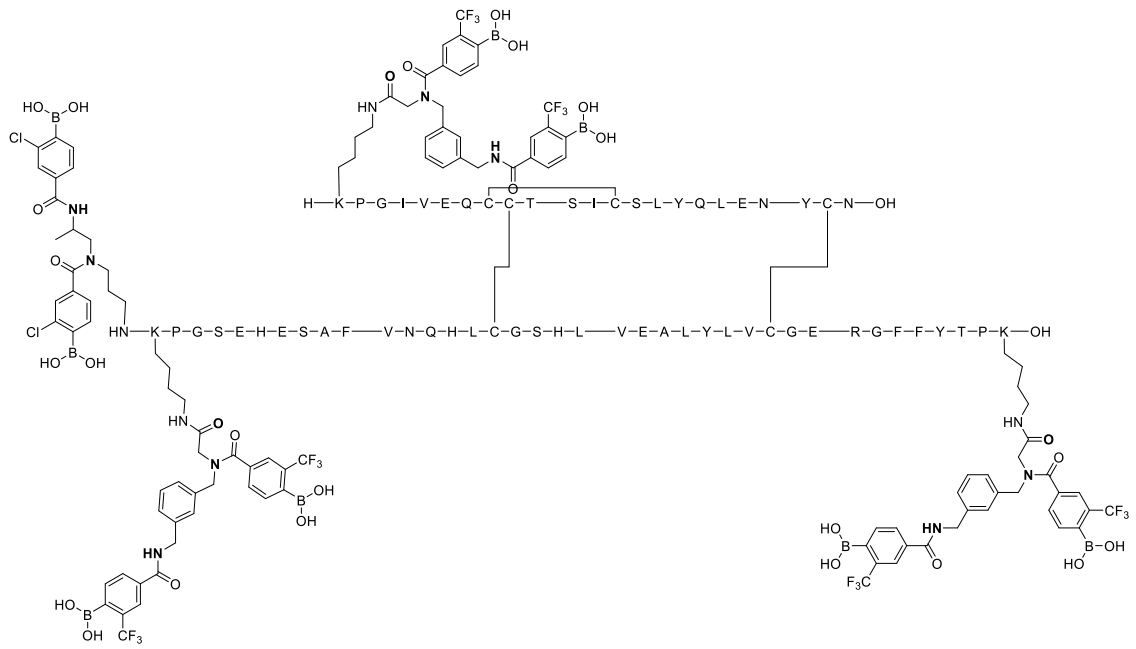
Ejemplo 204:



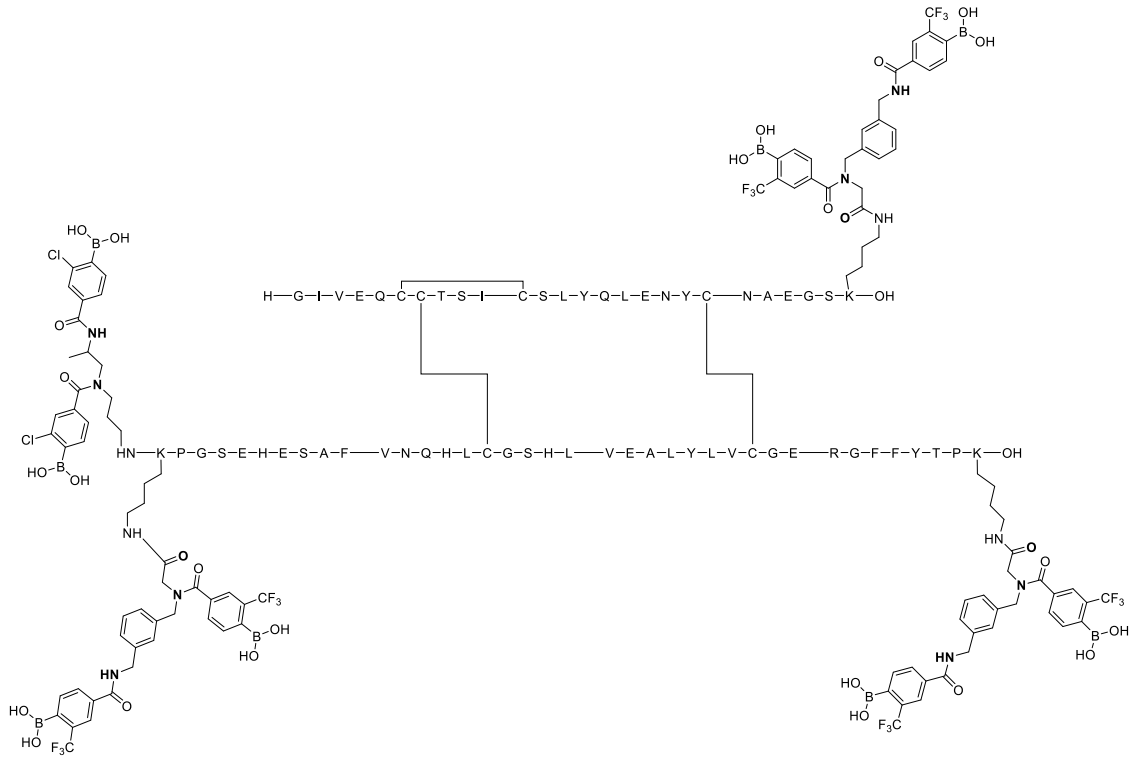
Ejemplo 205:



Ejemplo 206:

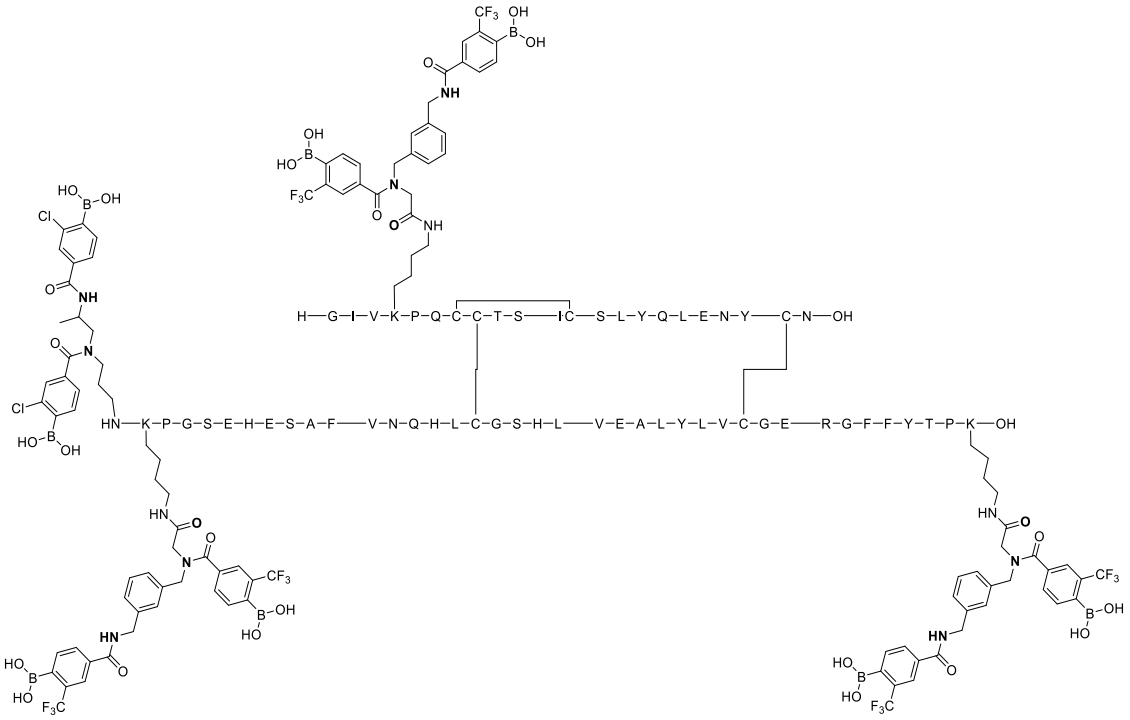


Ejemplo 207:

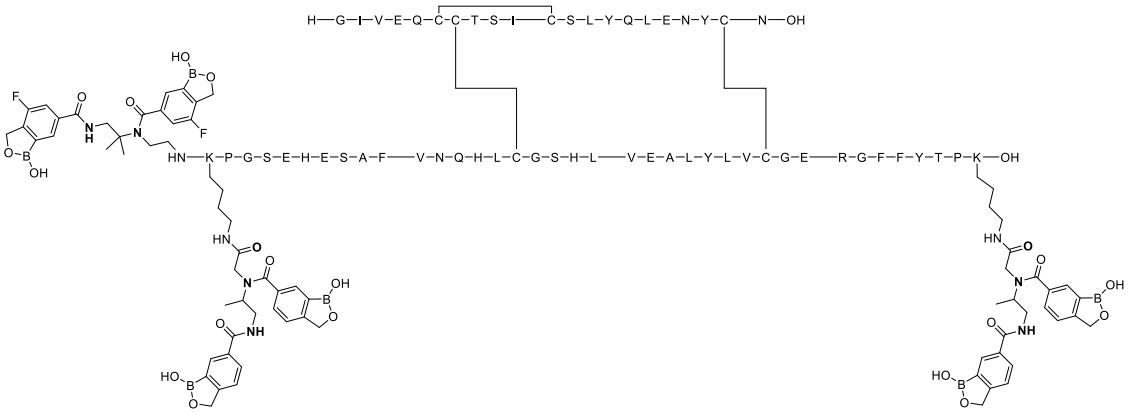


5

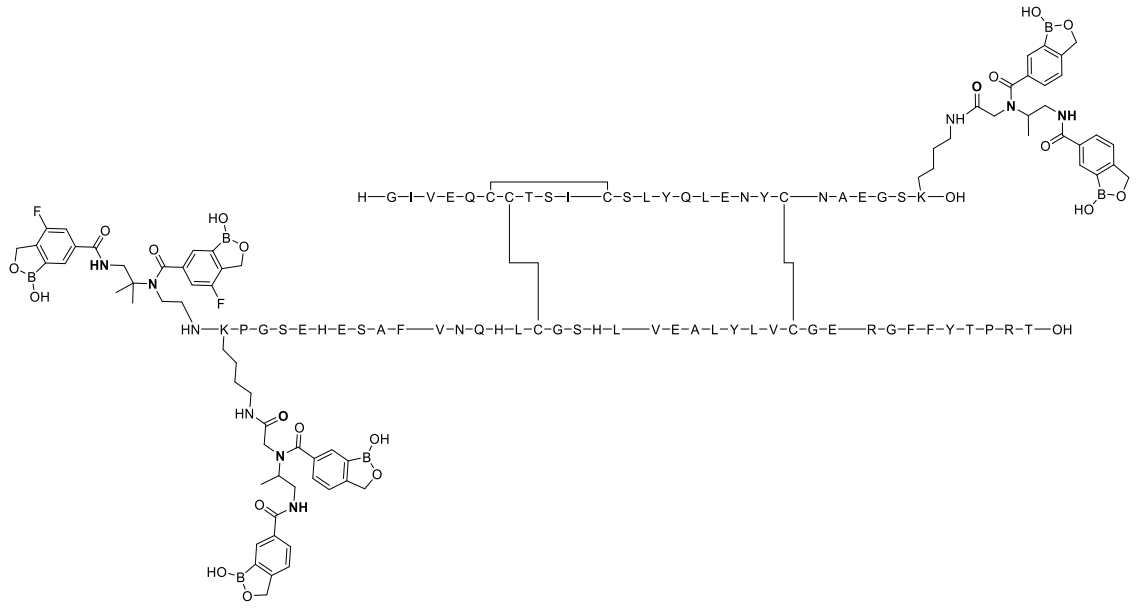
Ejemplo 208:



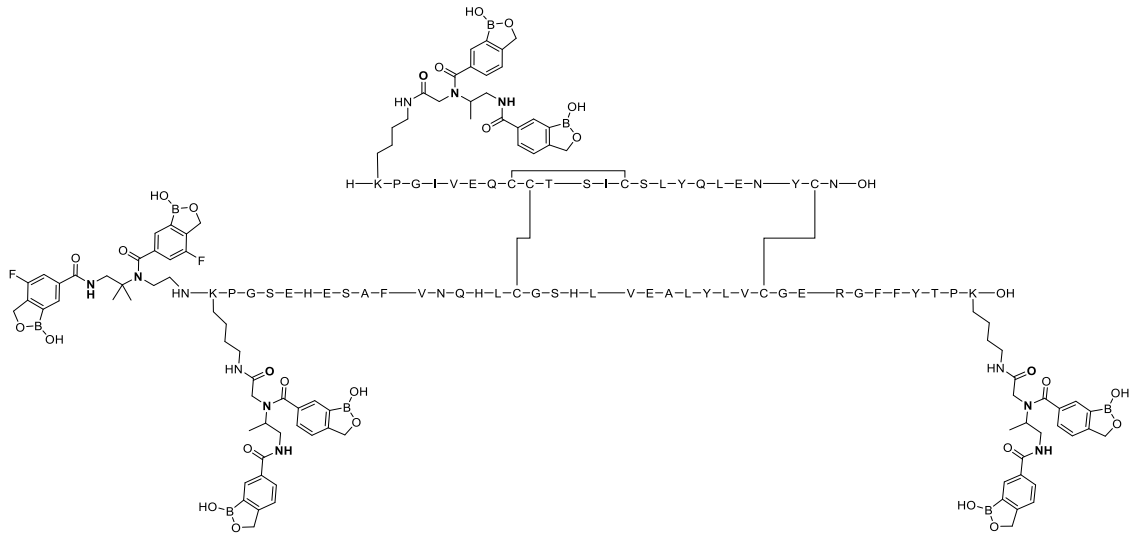
Ejemplo 209:



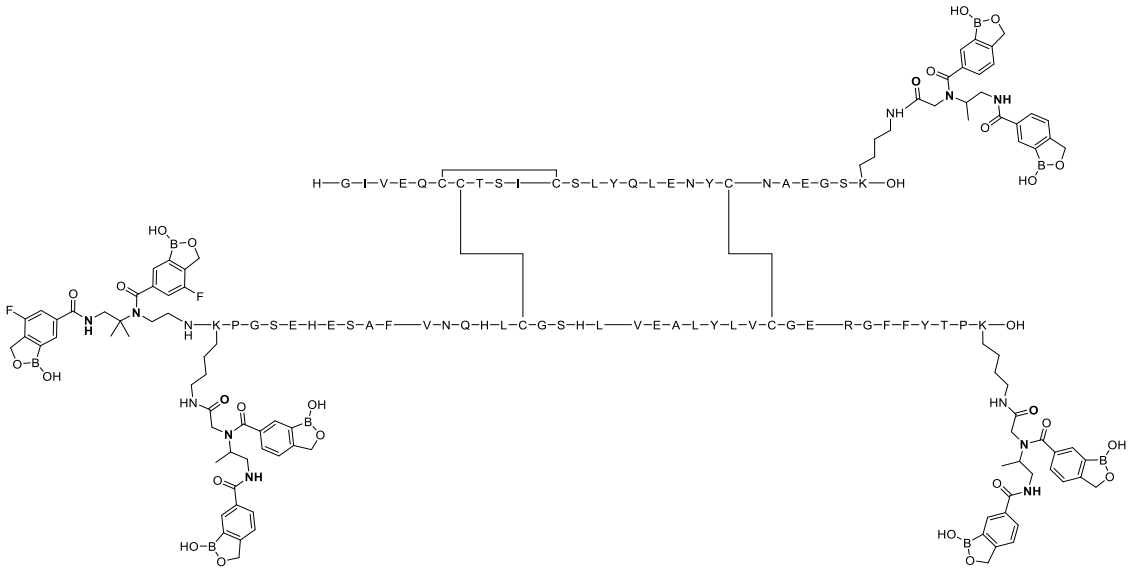
Ejemplo 210:



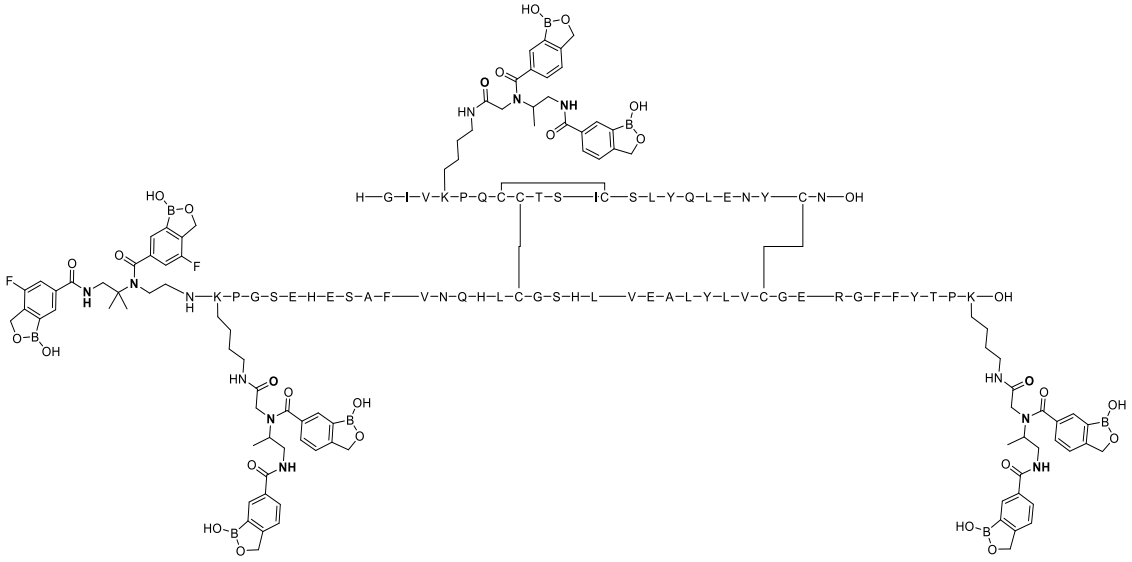
Ejemplo 211:



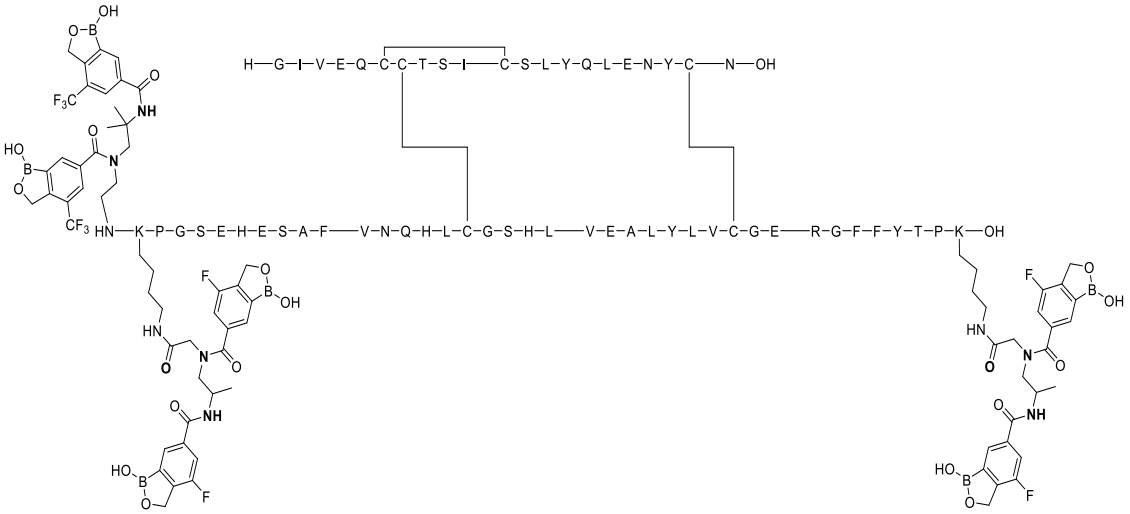
Ejemplo 212:



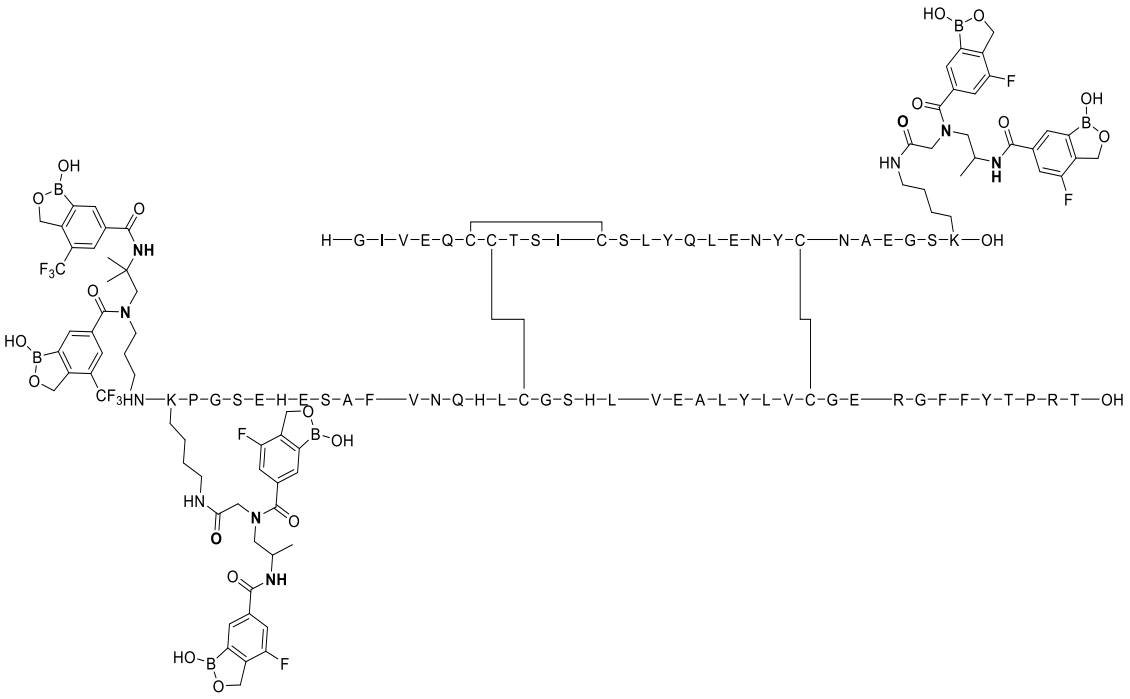
Ejemplo 213:



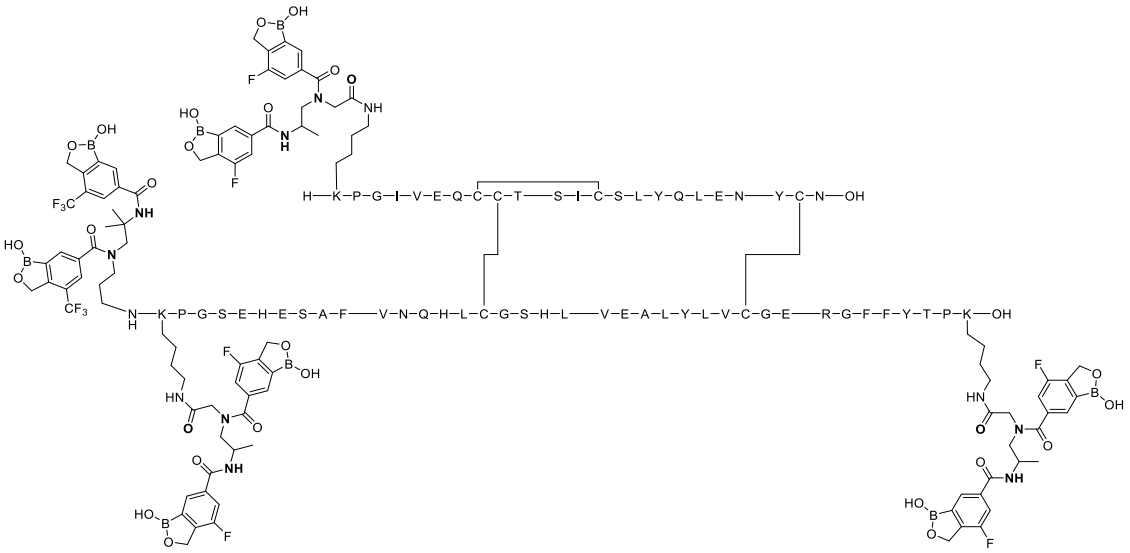
Ejemplo 214:



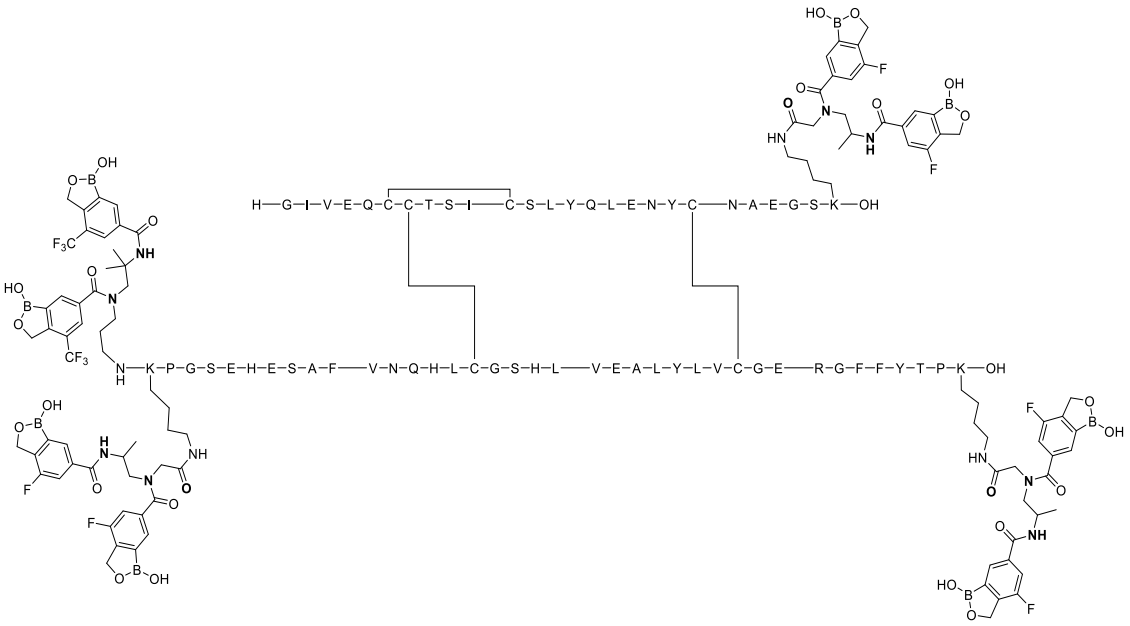
Ejemplo 215:



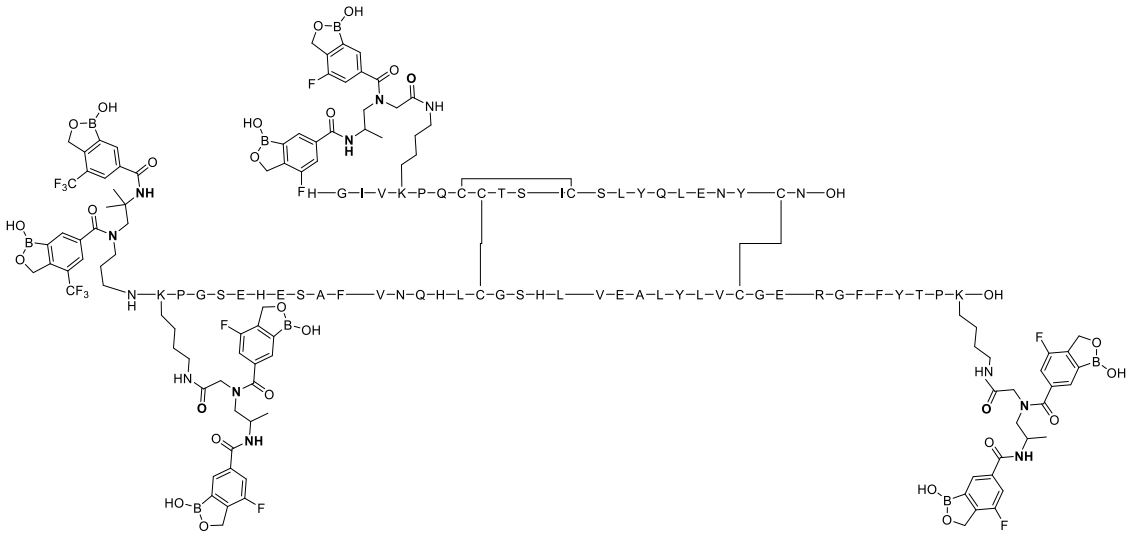
Ejemplo 216:



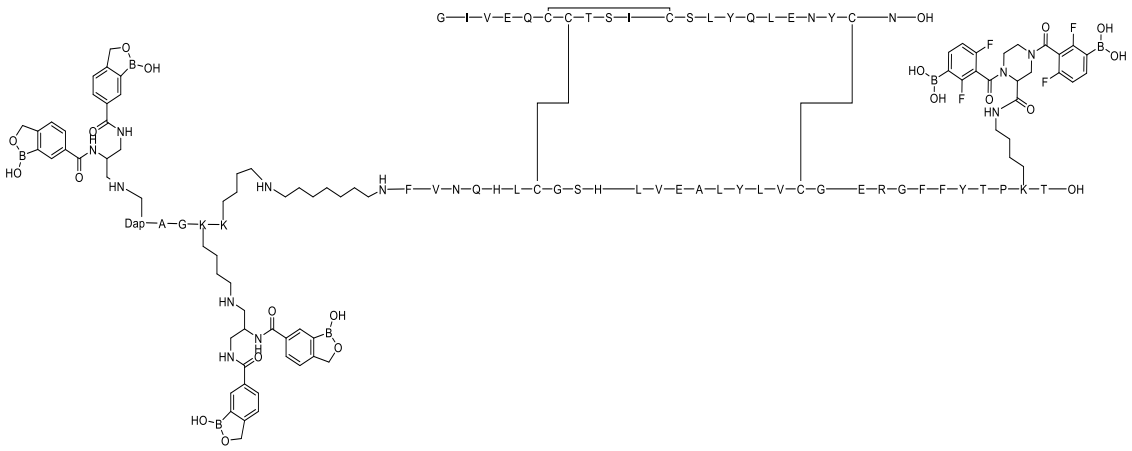
Ejemplo 217:



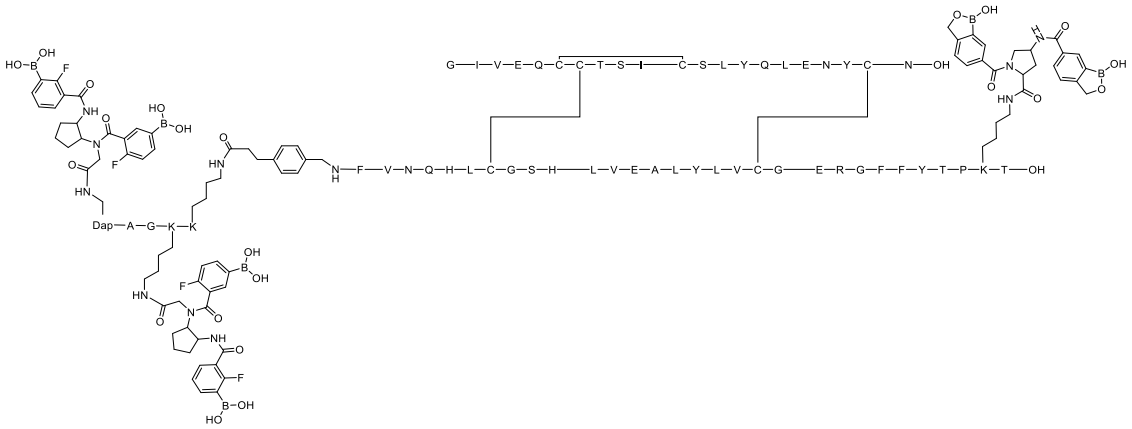
Ejemplo 218:



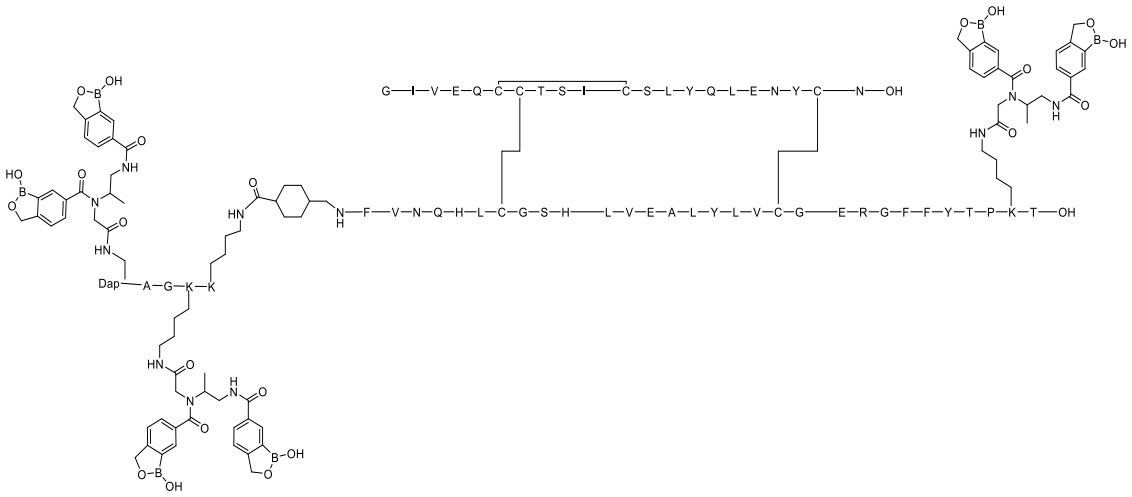
Ejemplo 219:



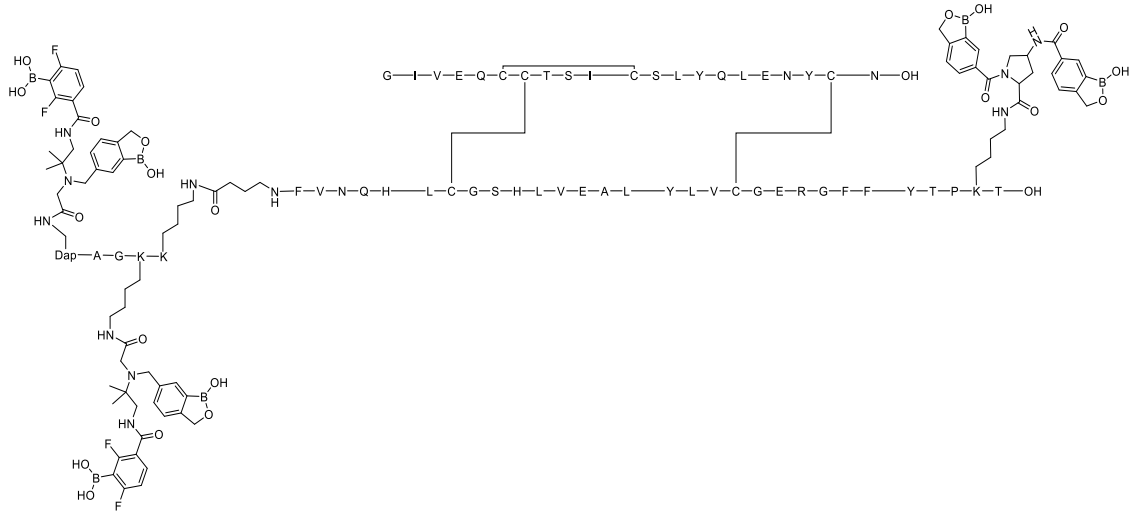
Ejemplo 220:



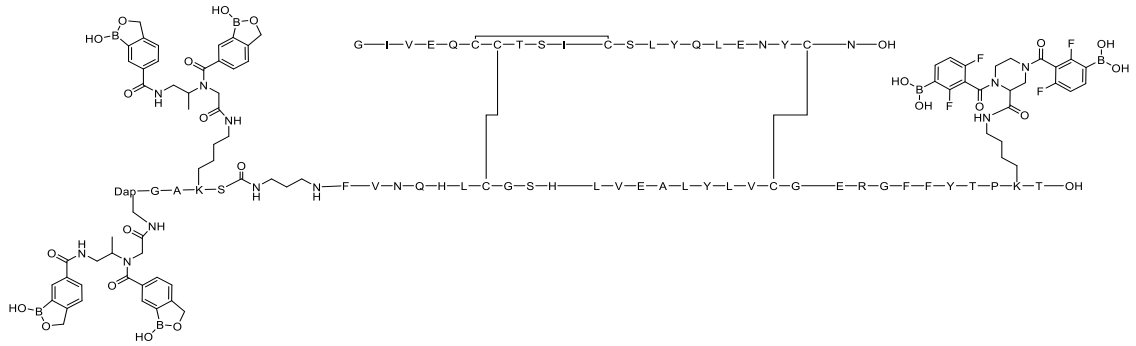
Ejemplo 221:



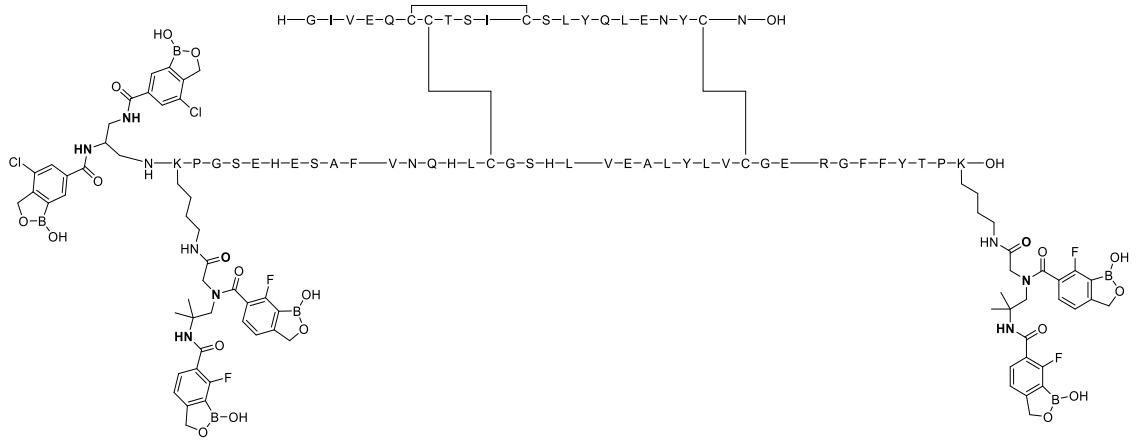
Ejemplo 222:



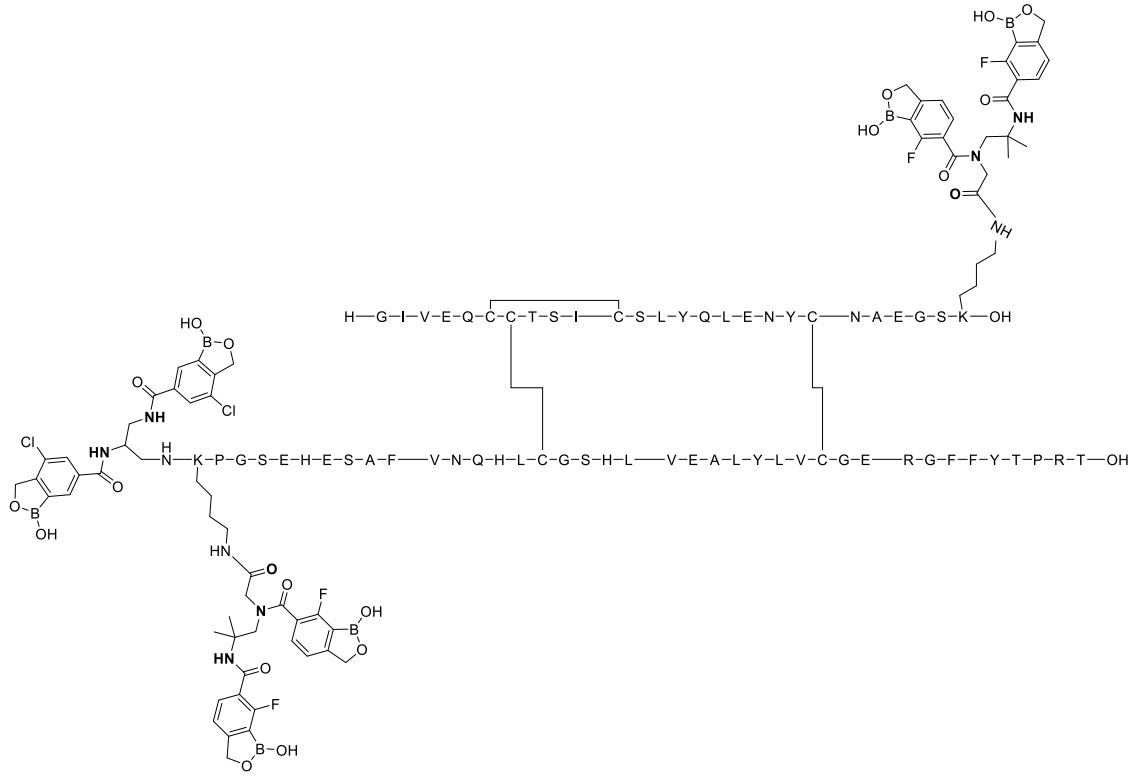
Ejemplo 223:



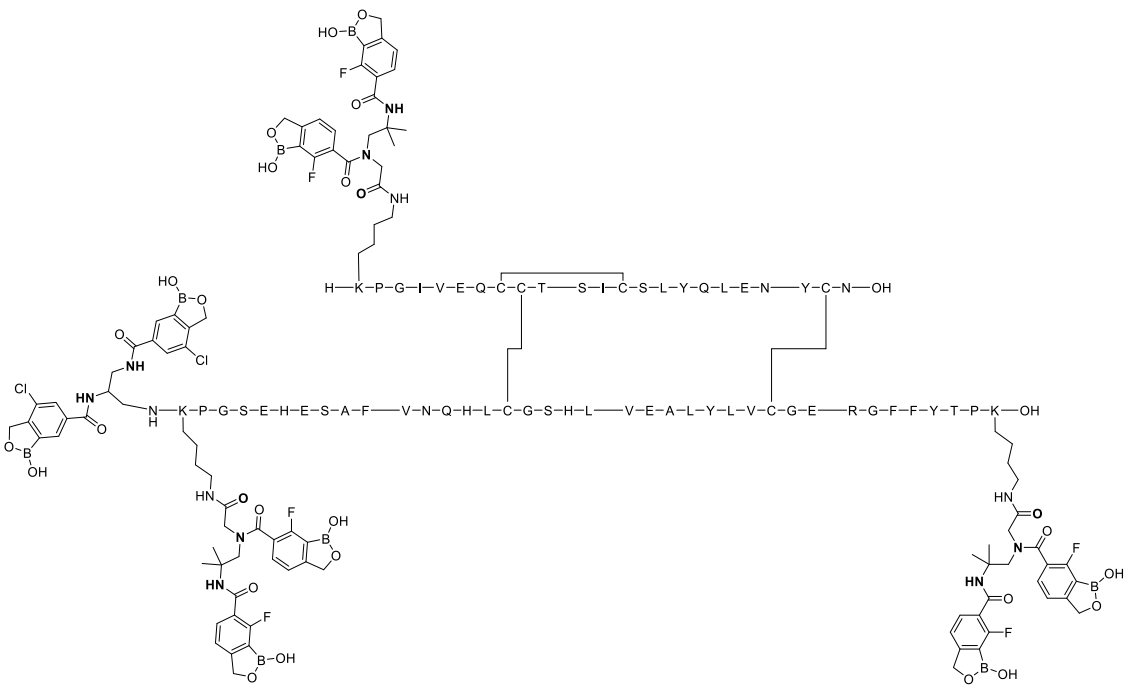
Ejemplo 224:



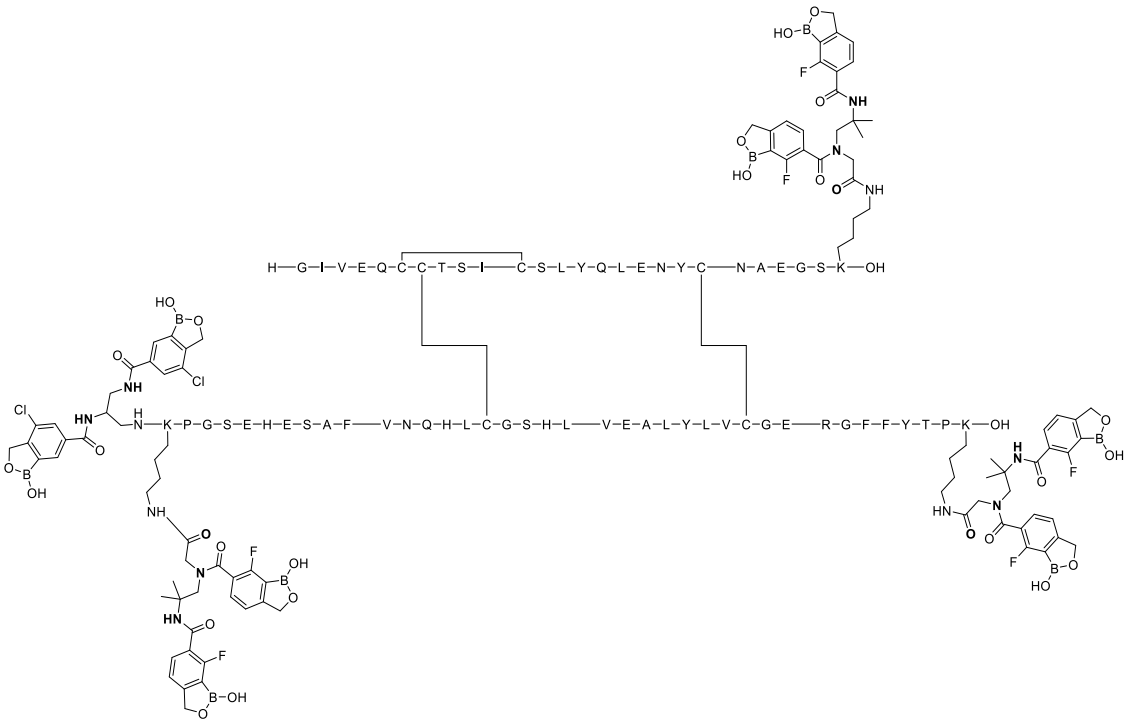
Ejemplo 225:



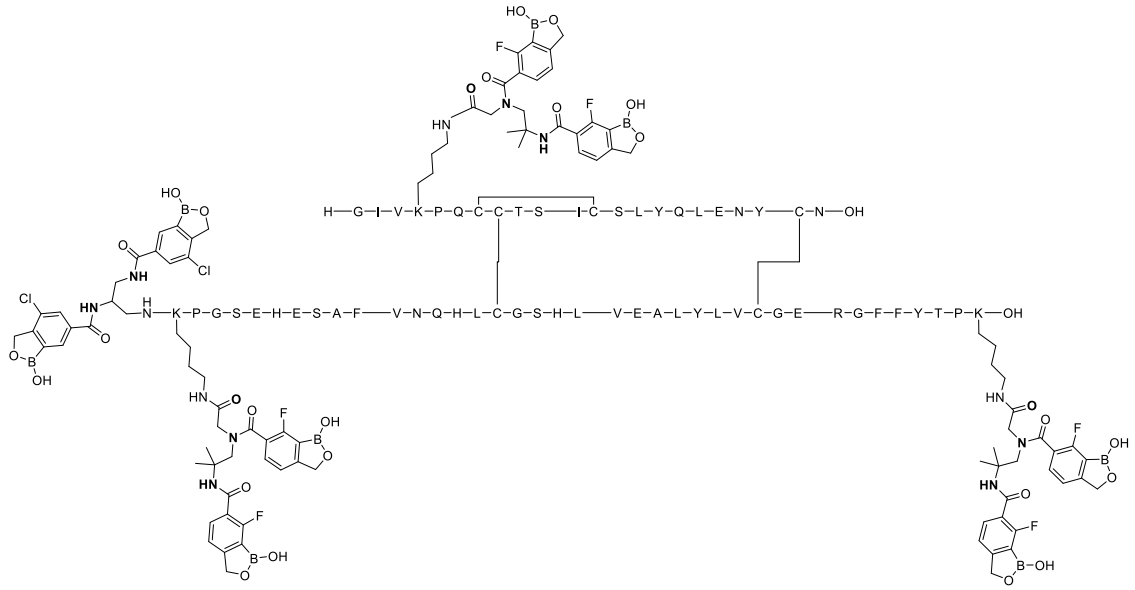
Ejemplo 226:



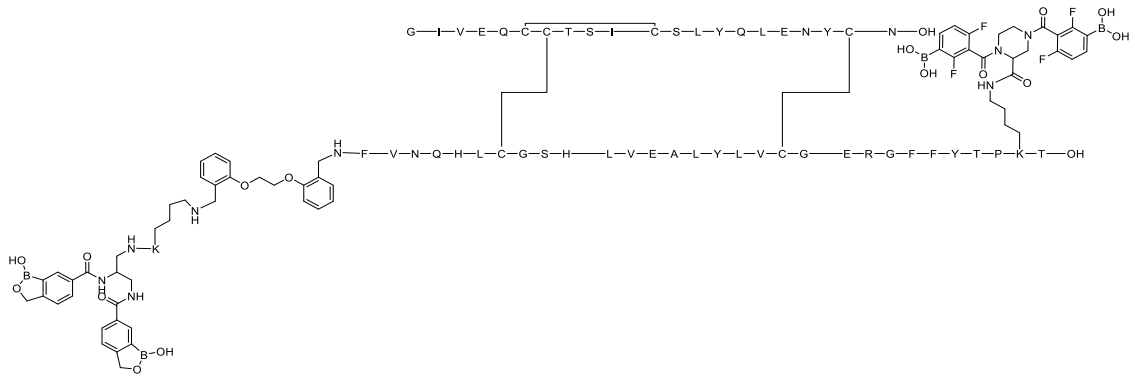
Ejemplo 227:



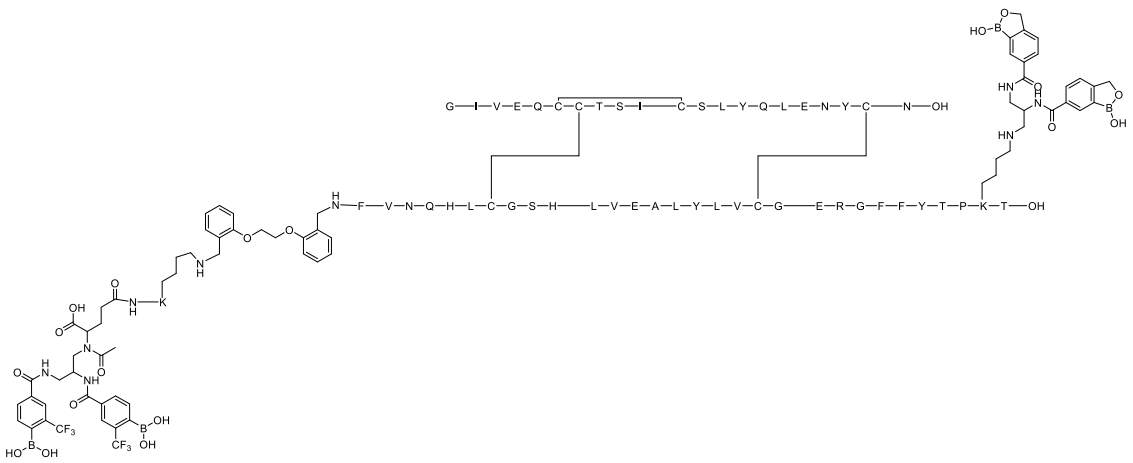
Ejemplo 228:



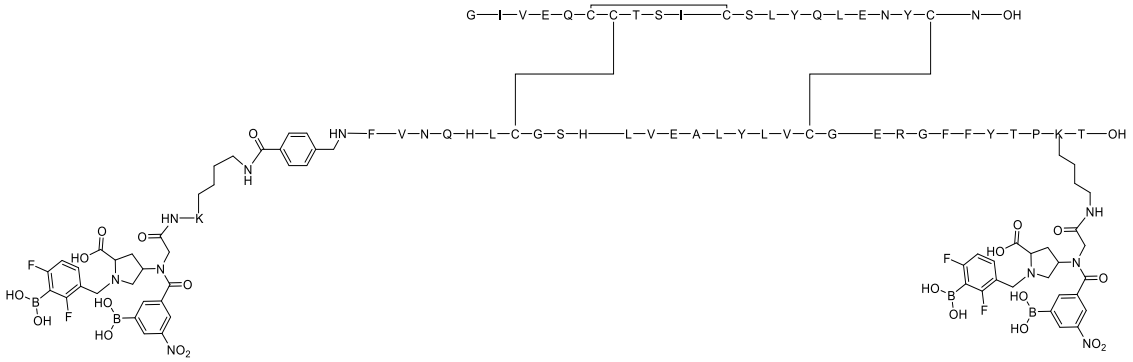
Ejemplo 229:



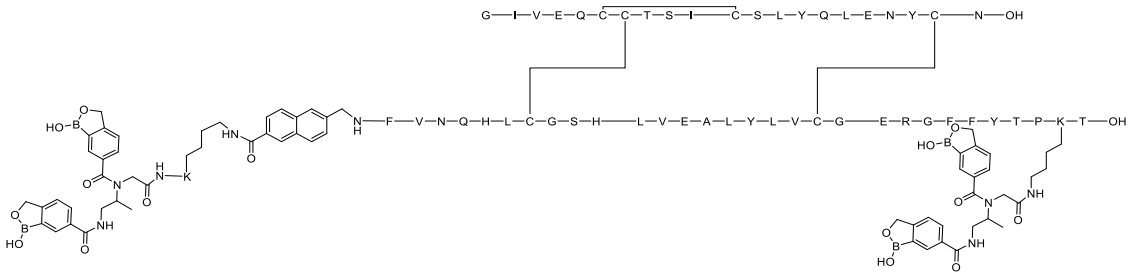
Ejemplo 230:



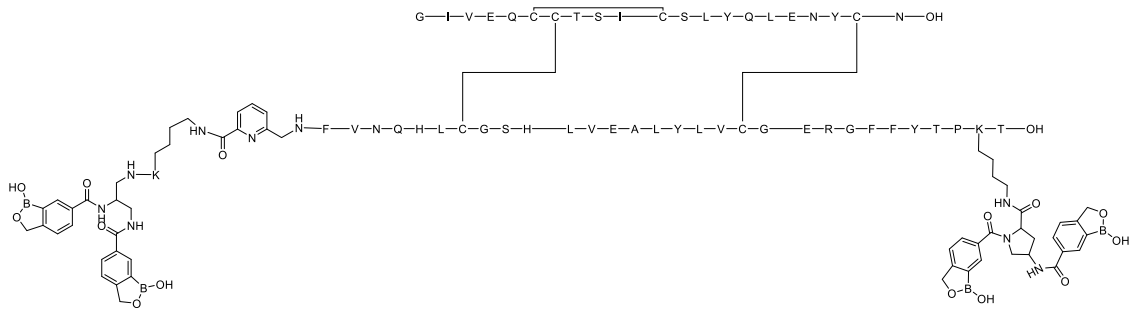
Ejemplo 231:



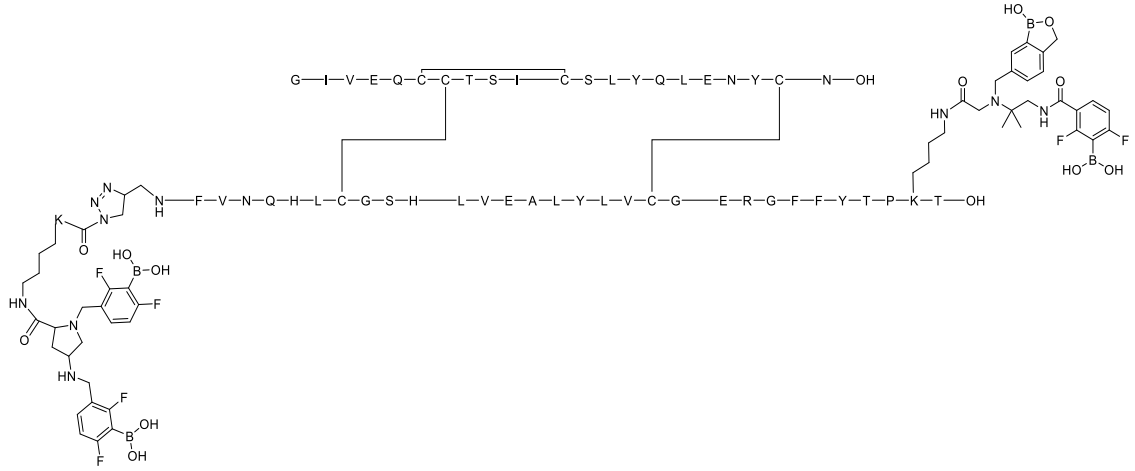
Ejemplo 232:



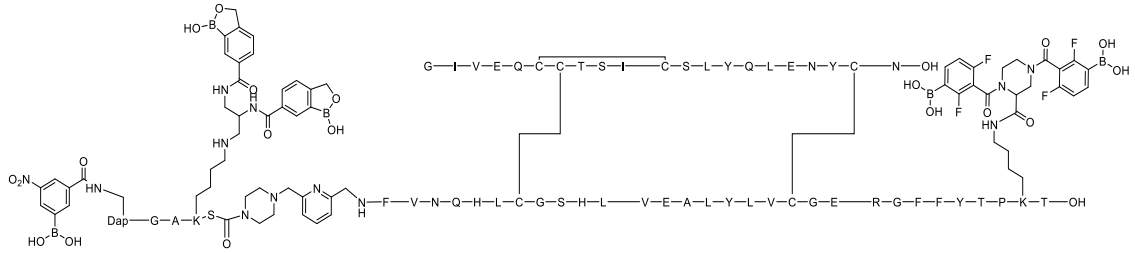
Ejemplo 233:



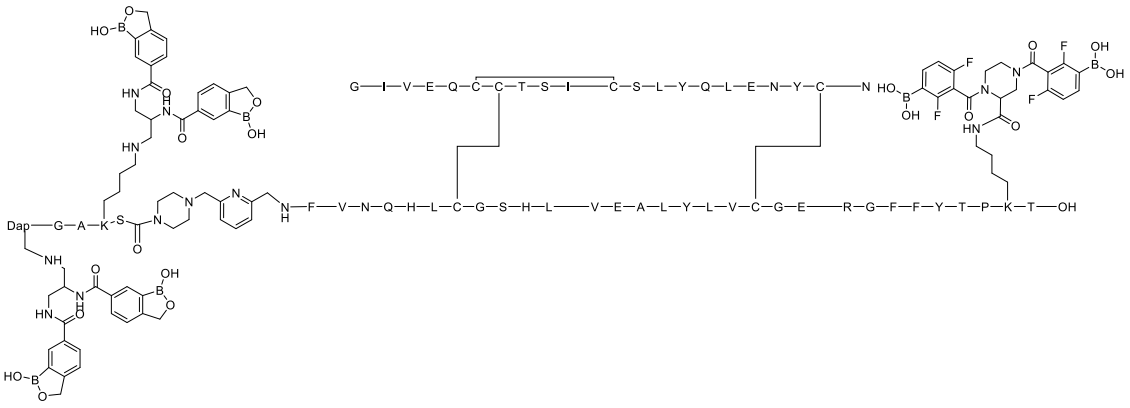
Ejemplo 234:



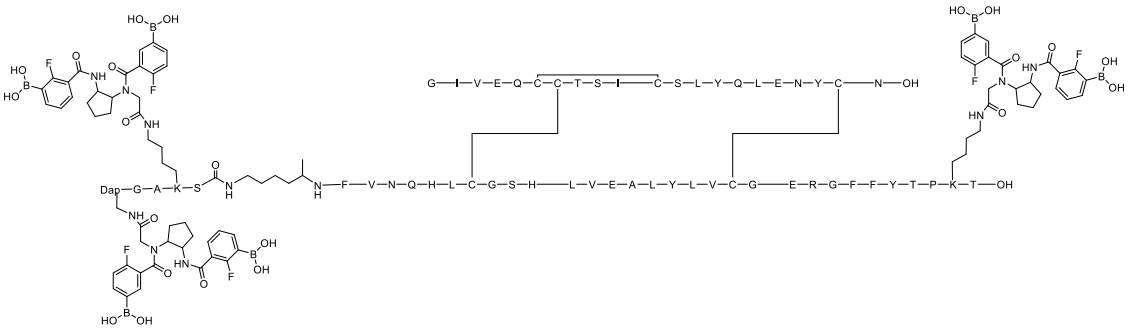
Ejemplo 235:



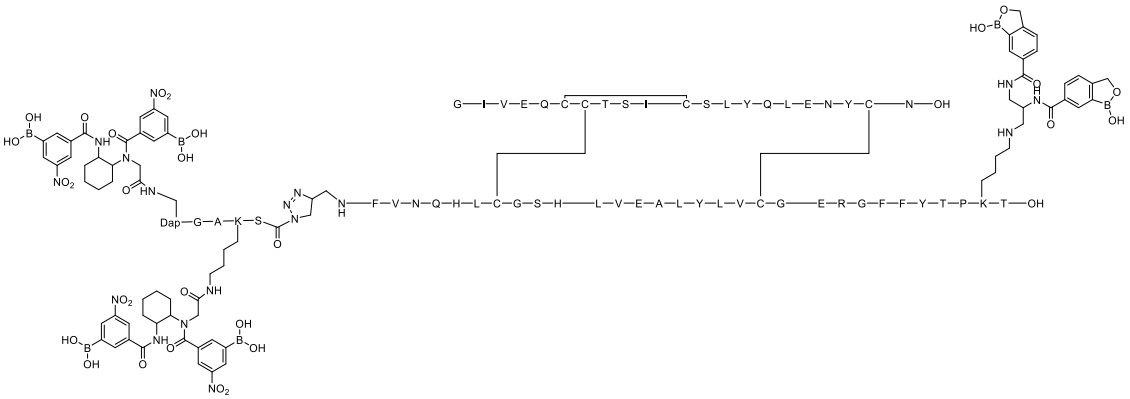
Ejemplo 236:



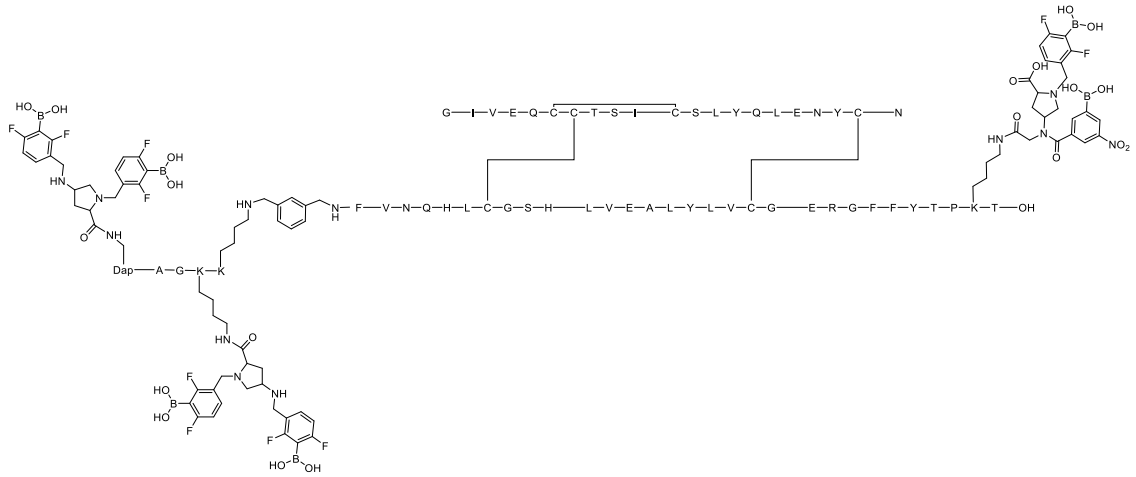
Ejemplo 237:



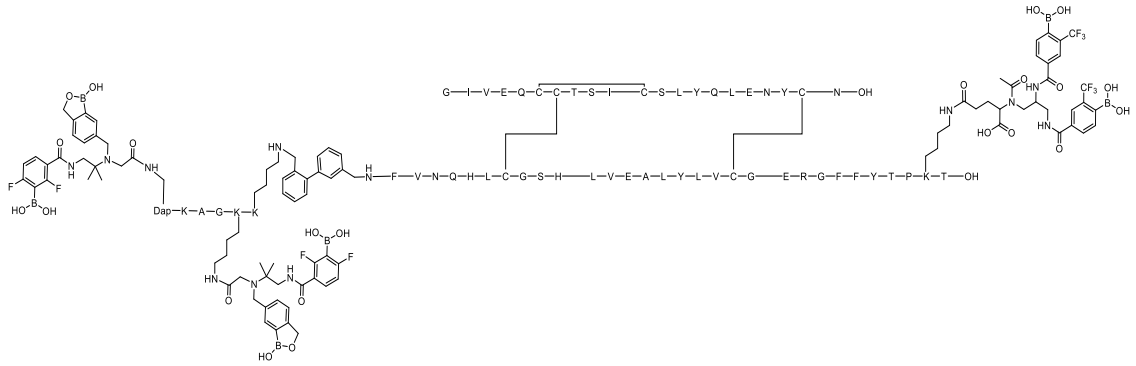
Ejemplo 238:



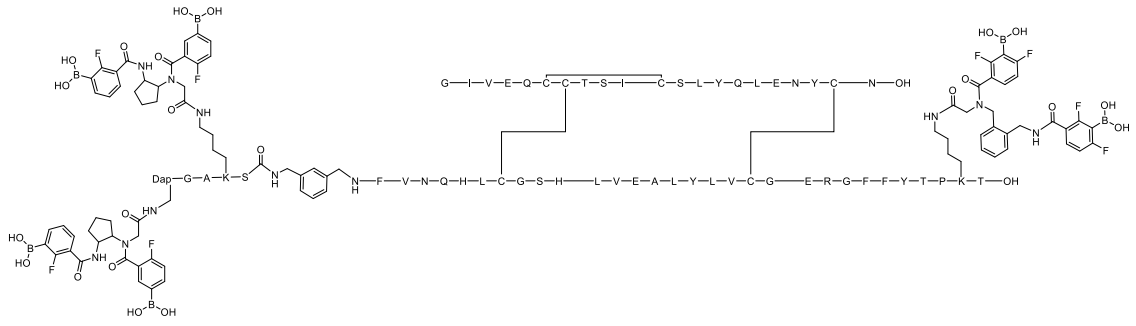
Ejemplo 239:



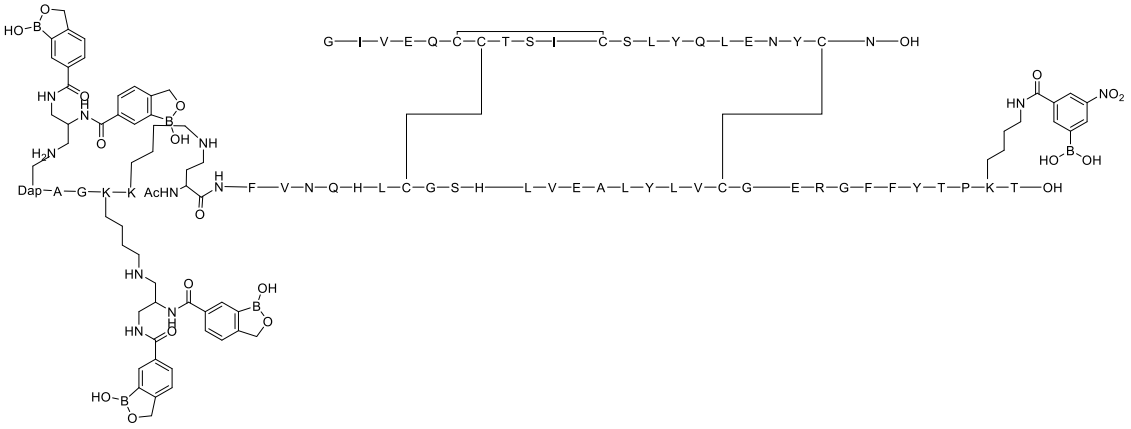
Ejemplo 240:



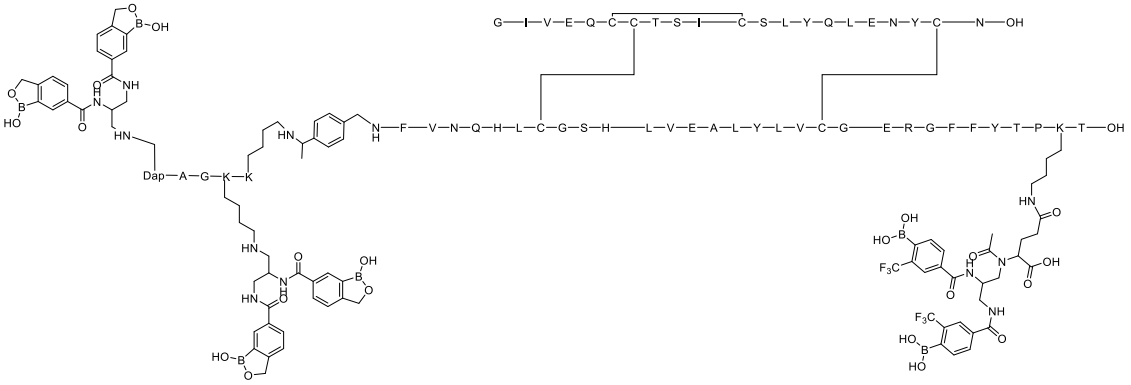
Ejemplo 241:



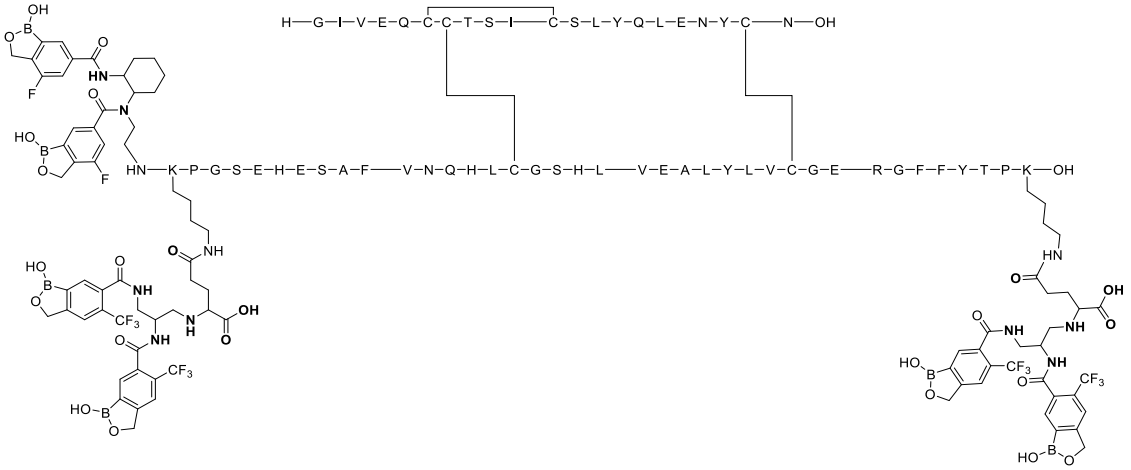
Ejemplo 242:



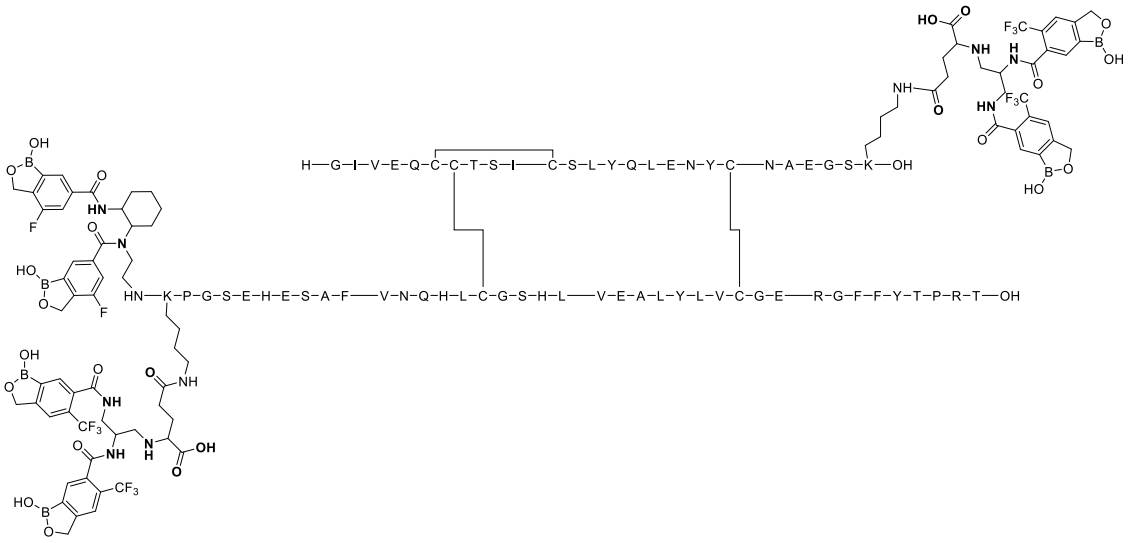
Ejemplo 243:



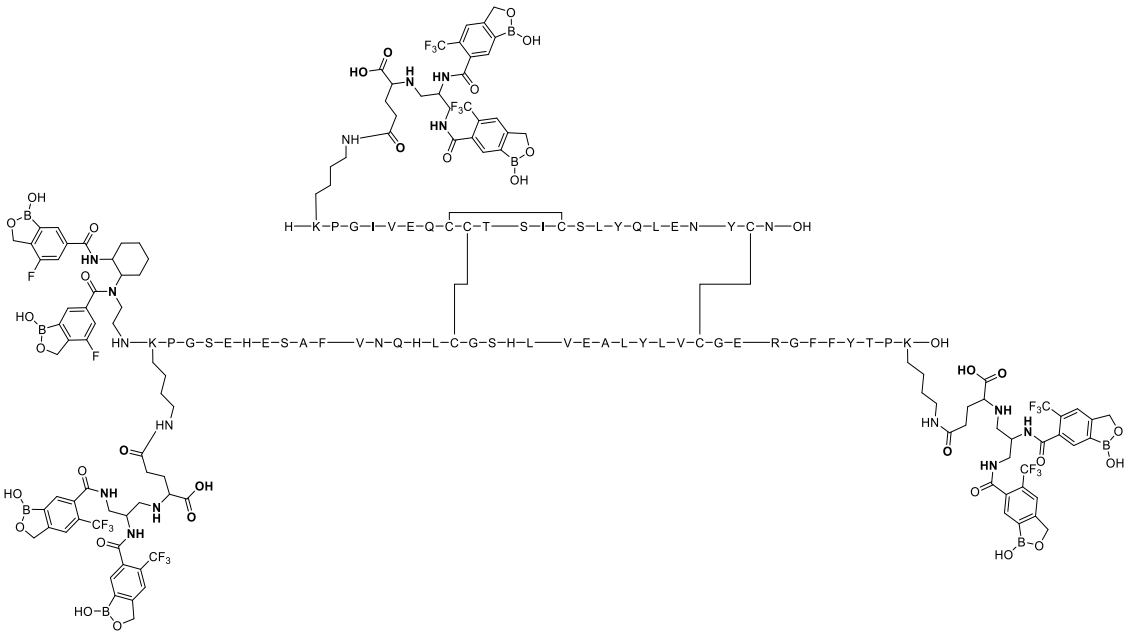
Ejemplo 244:



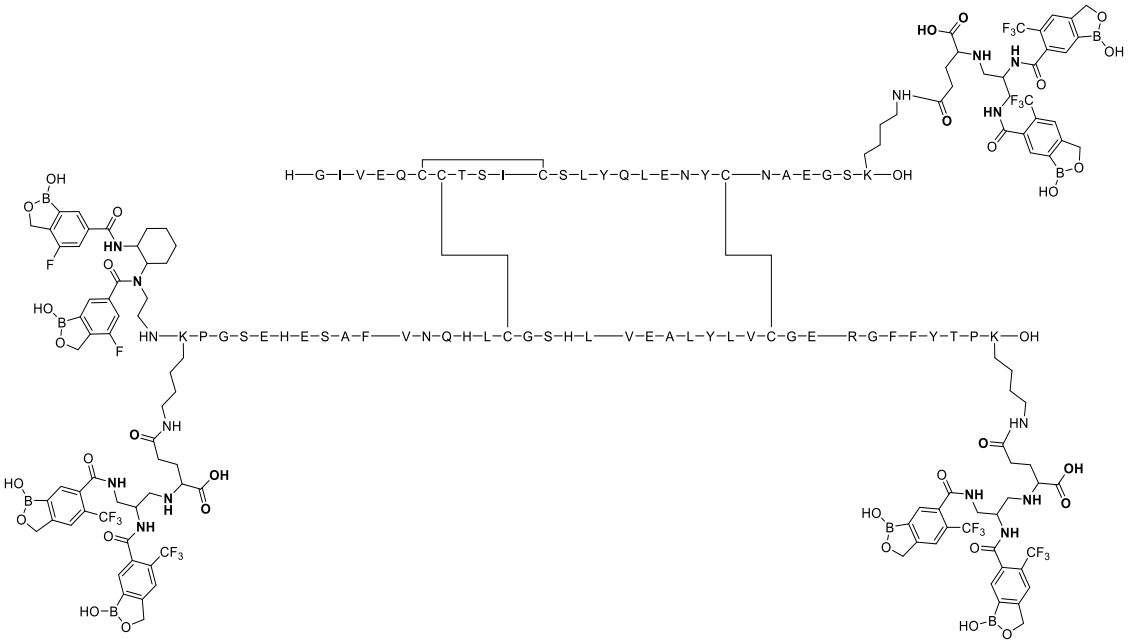
Ejemplo 245:



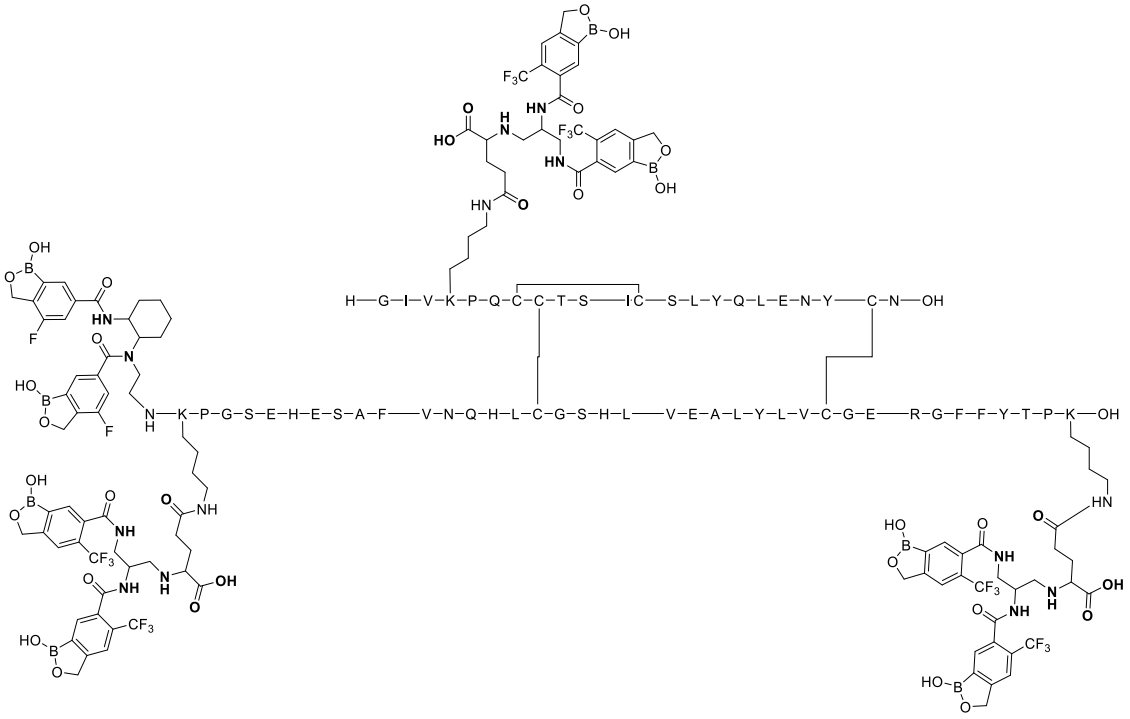
Ejemplo 246:



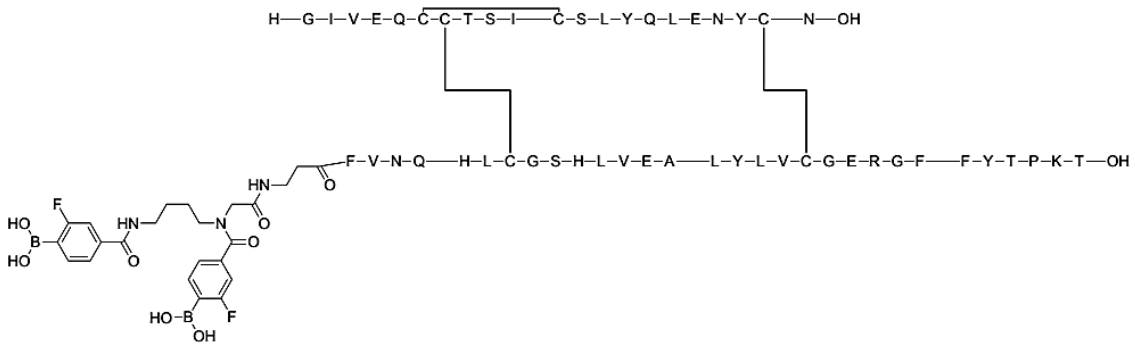
Ejemplo 247:



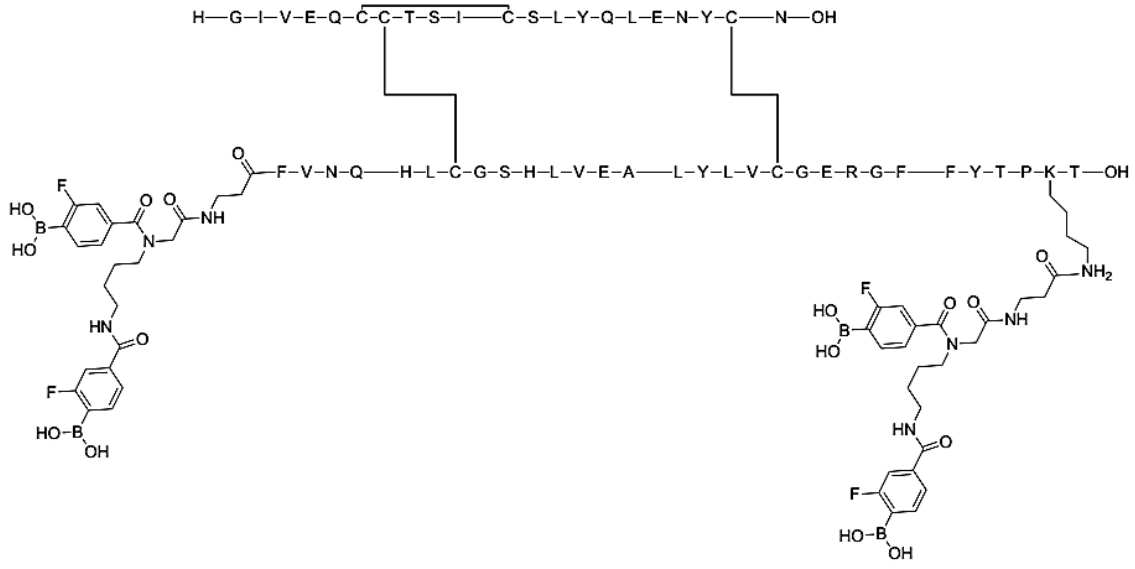
Ejemplo 248:



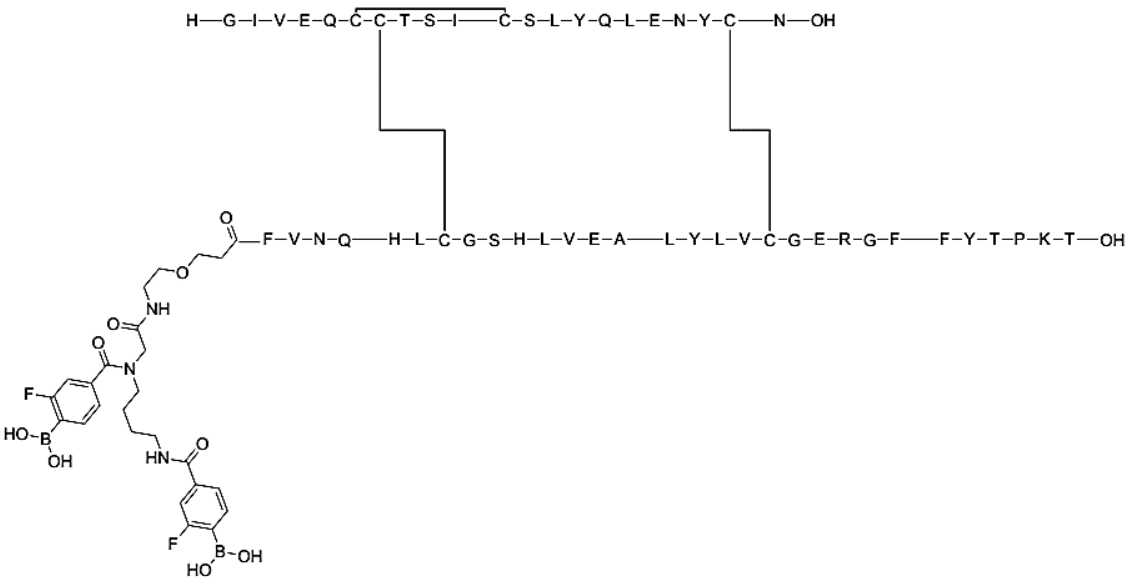
Ejemplo 249:



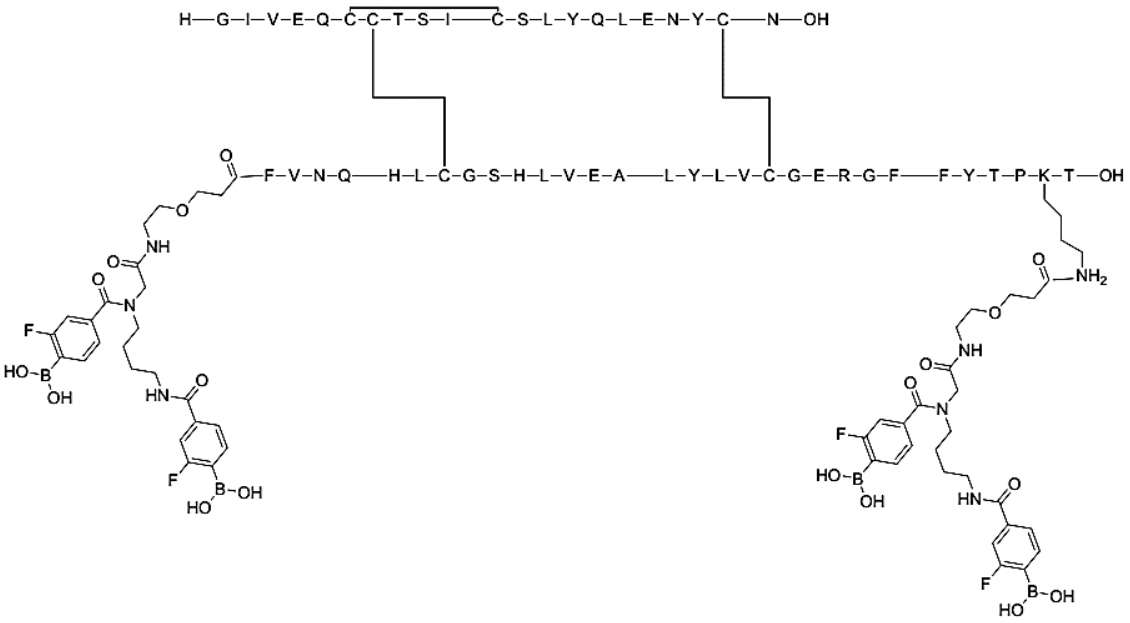
Ejemplo 250:



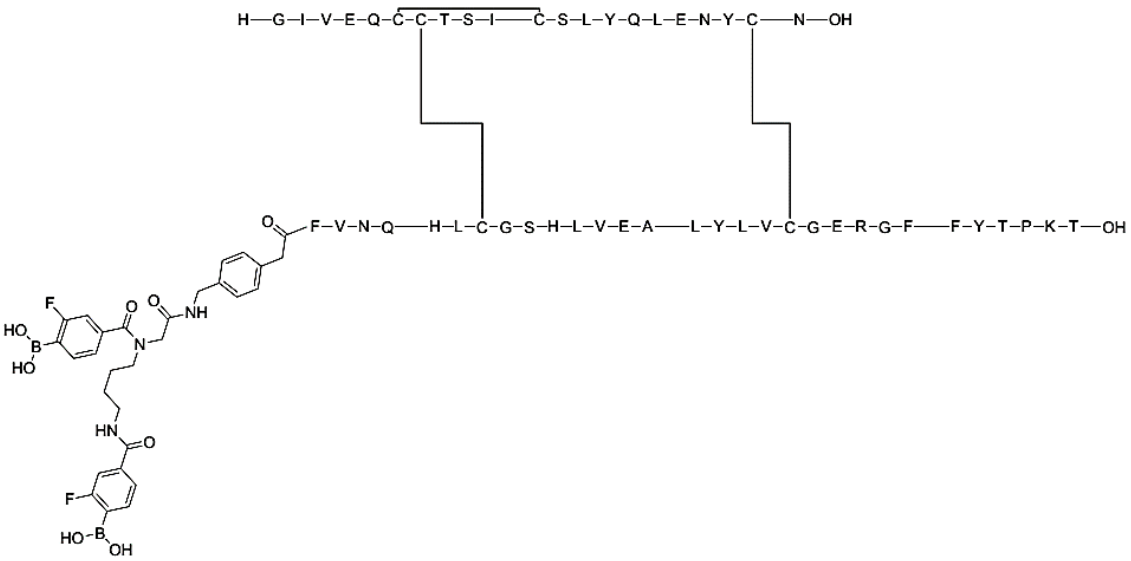
Ejemplo 251:



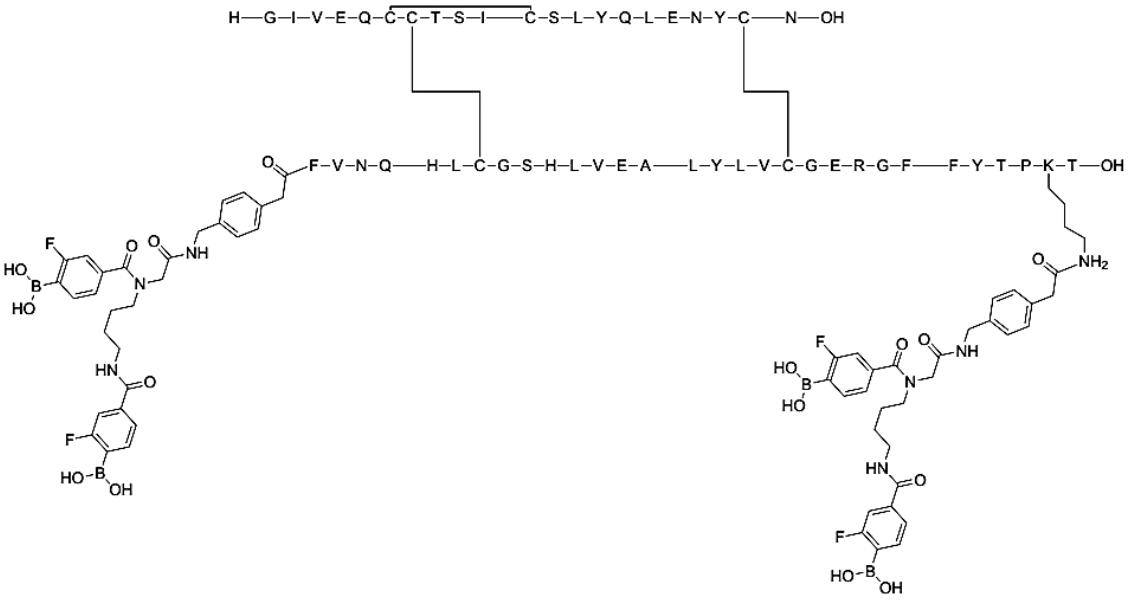
Ejemplo 252:



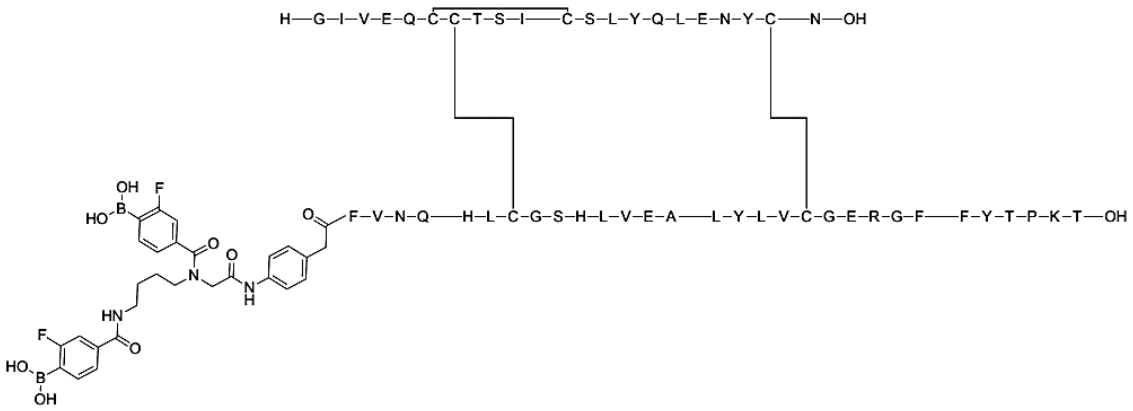
Ejemplo 253:



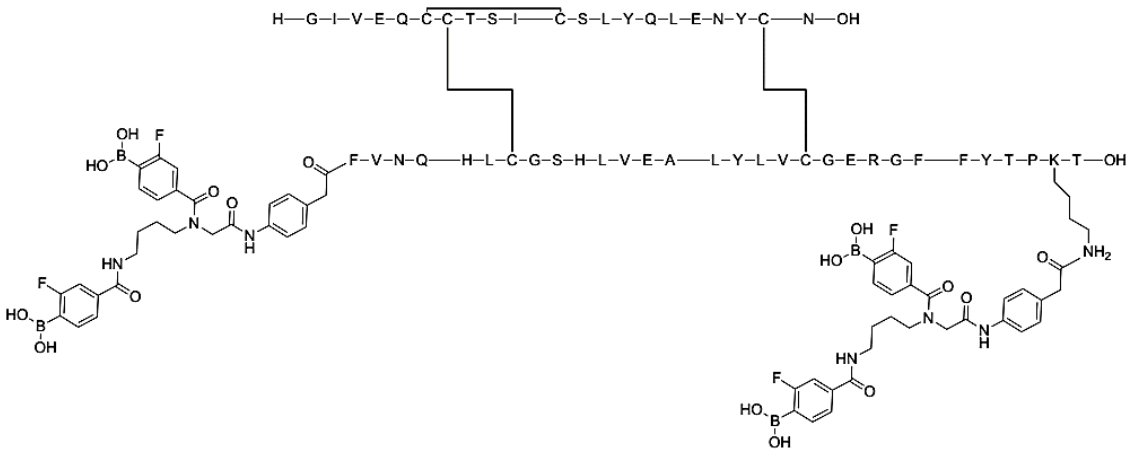
Ejemplo 254:



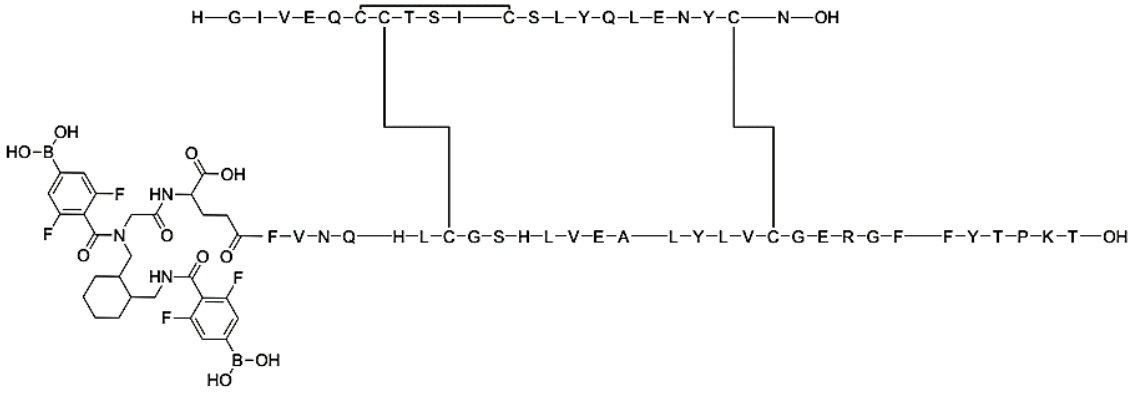
Ejemplo 255:



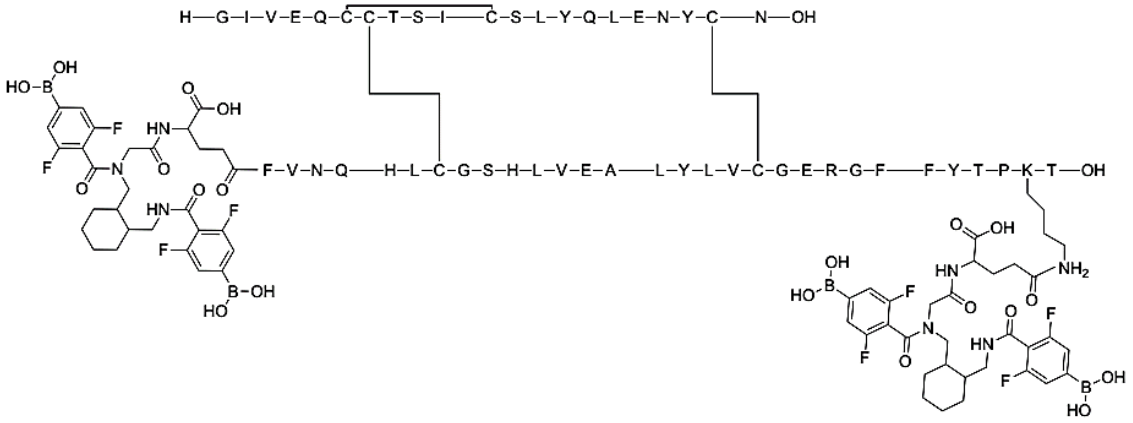
Ejemplo 256:



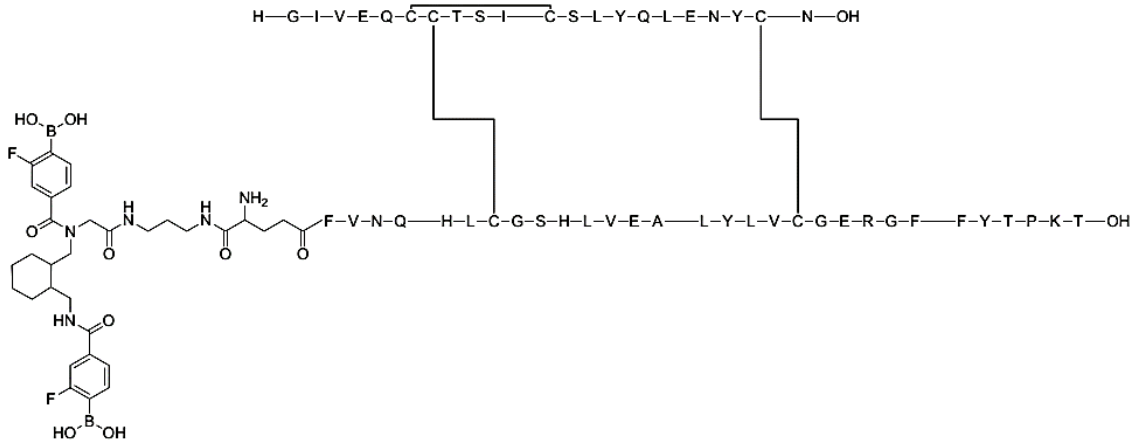
Ejemplo 257:



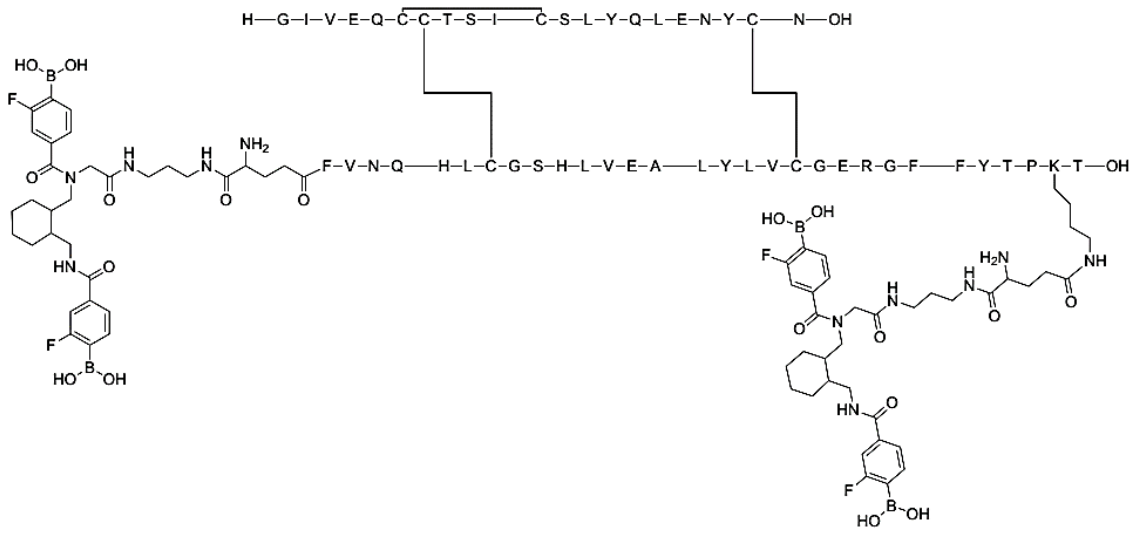
Ejemplo 258:



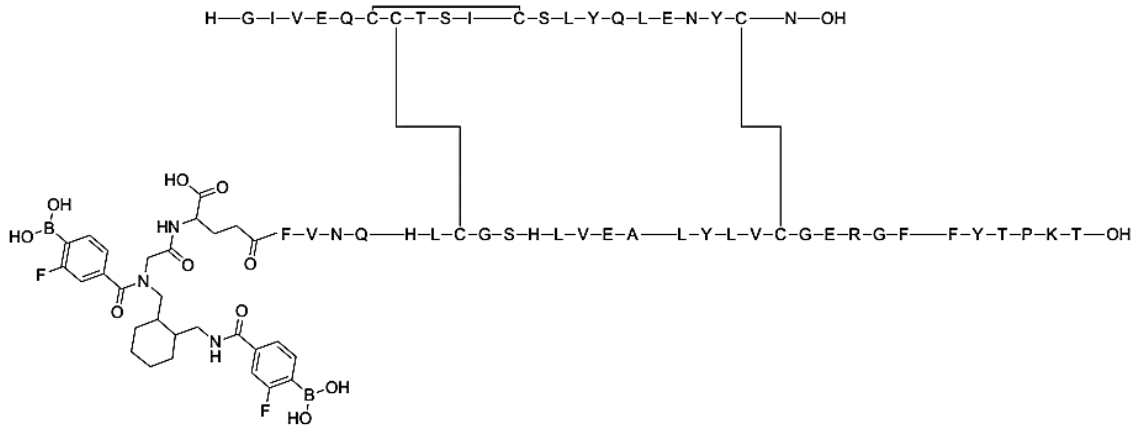
Ejemplo 259:



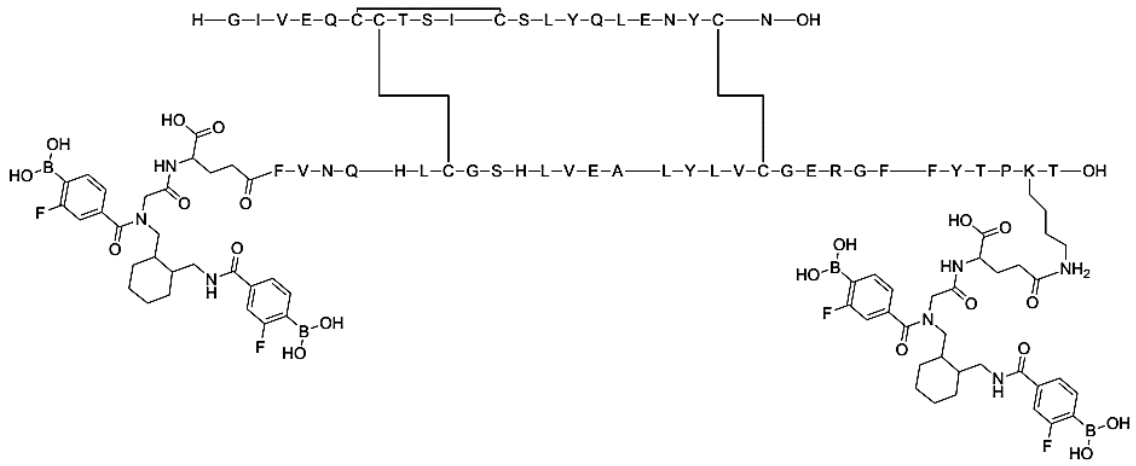
Ejemplo 260:



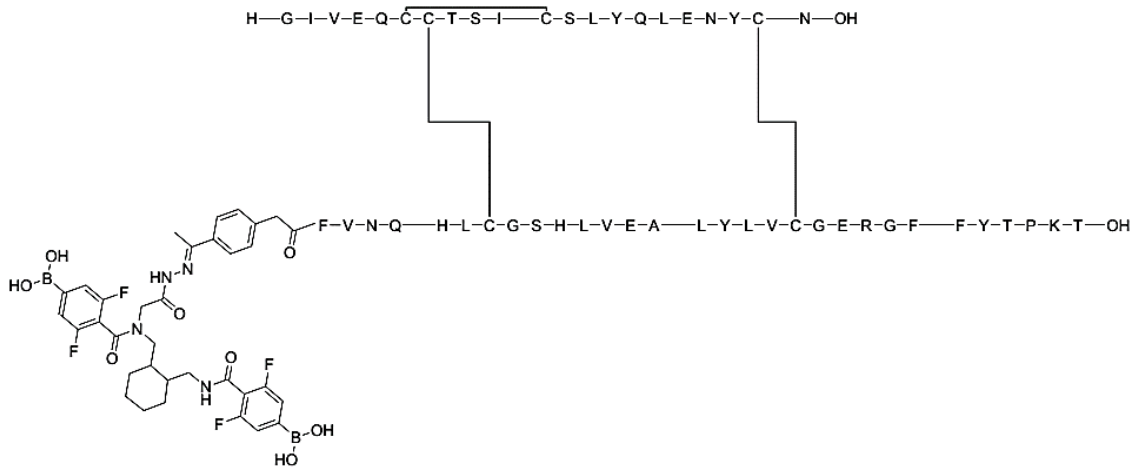
Ejemplo 261:



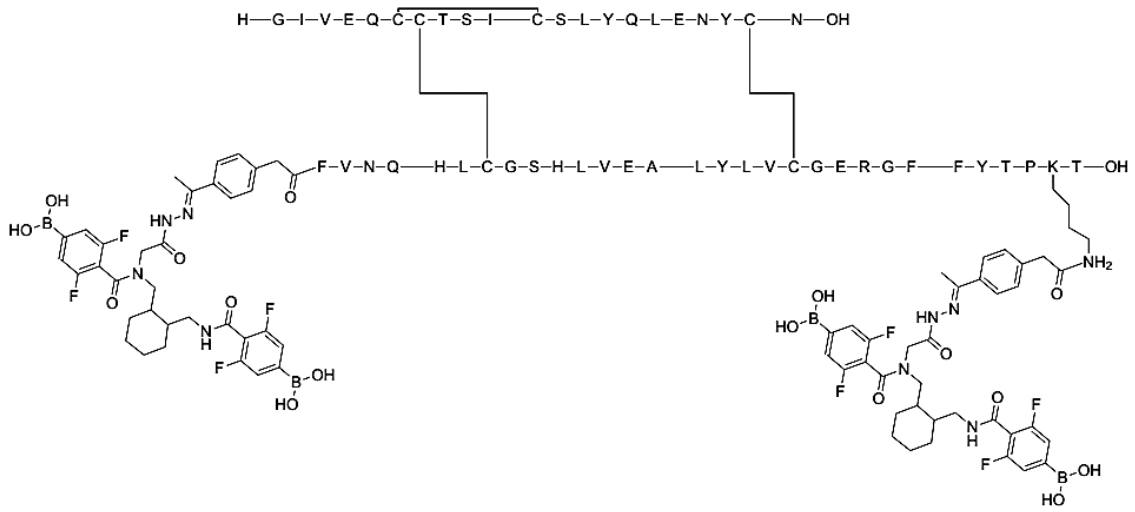
Ejemplo 262:



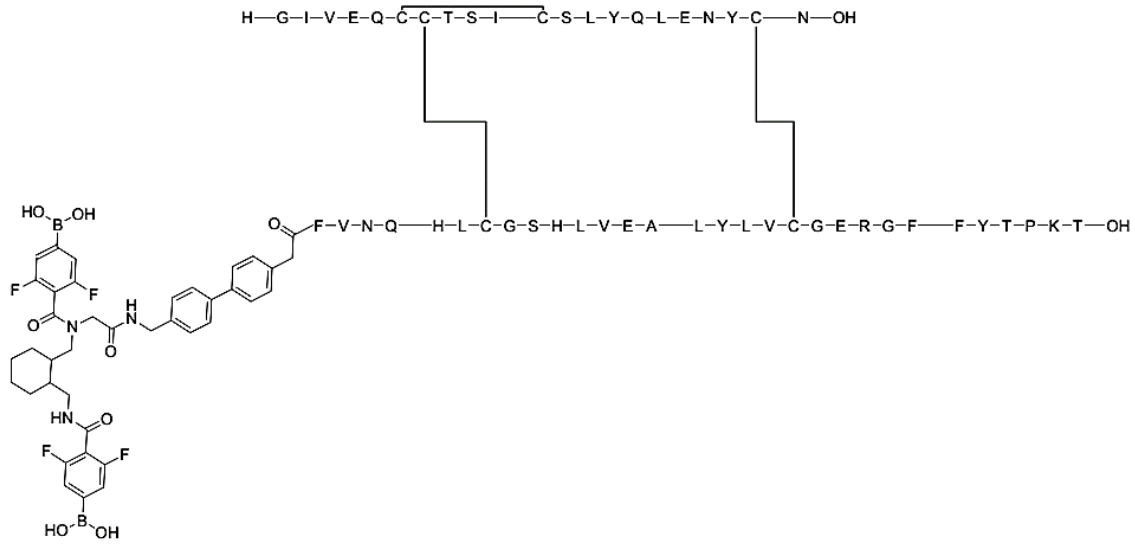
Ejemplo 263:



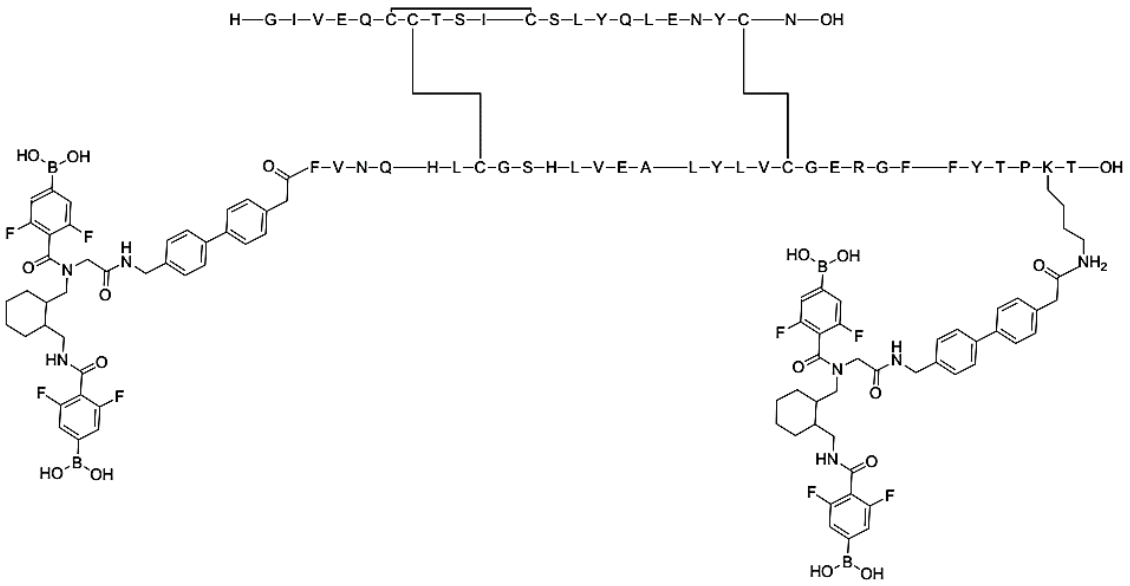
Ejemplo 264:



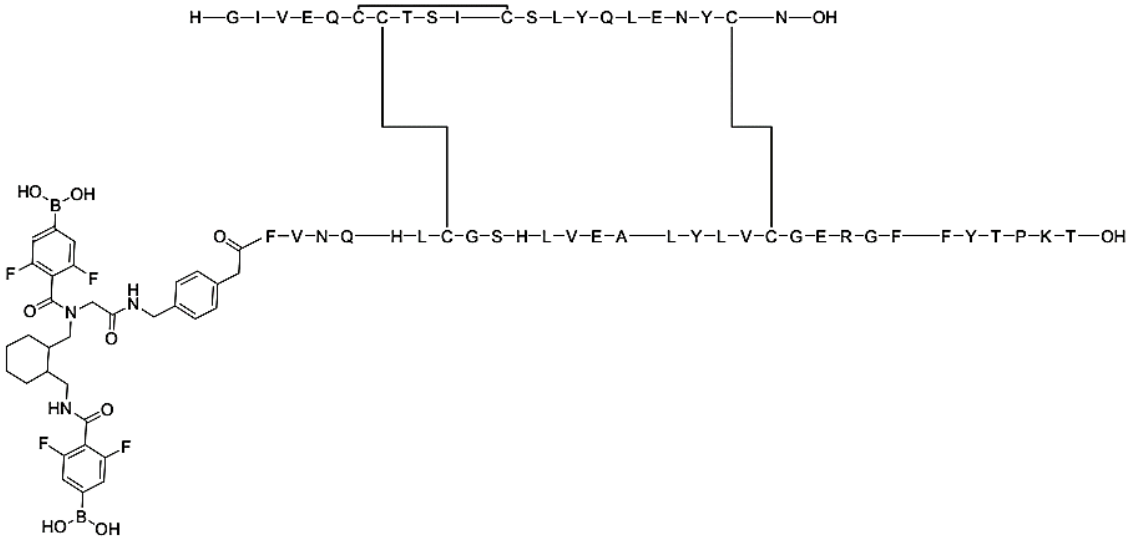
Ejemplo 265:



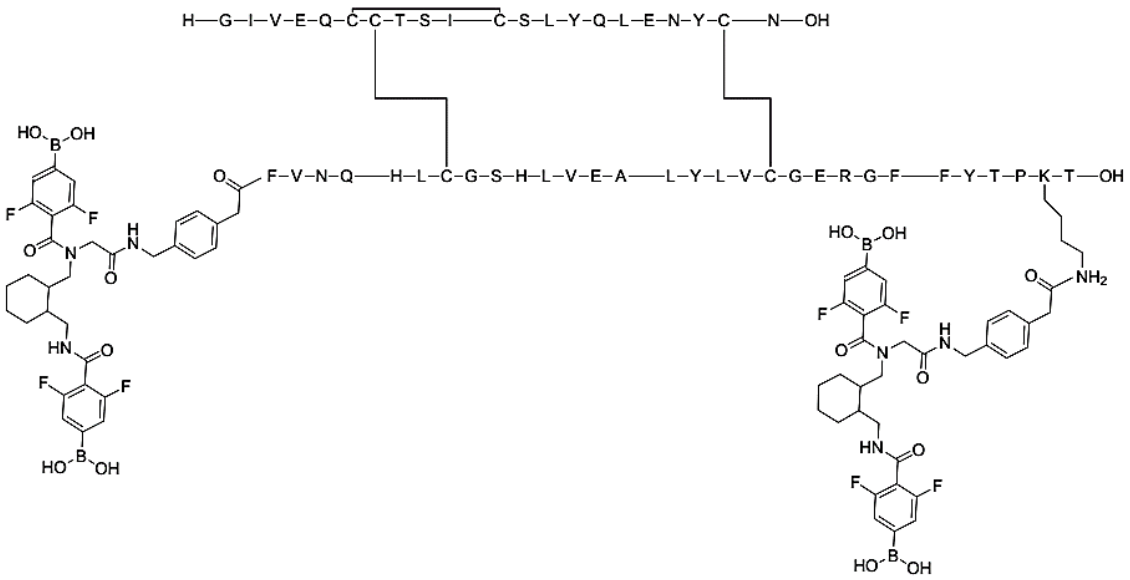
Ejemplo 266:



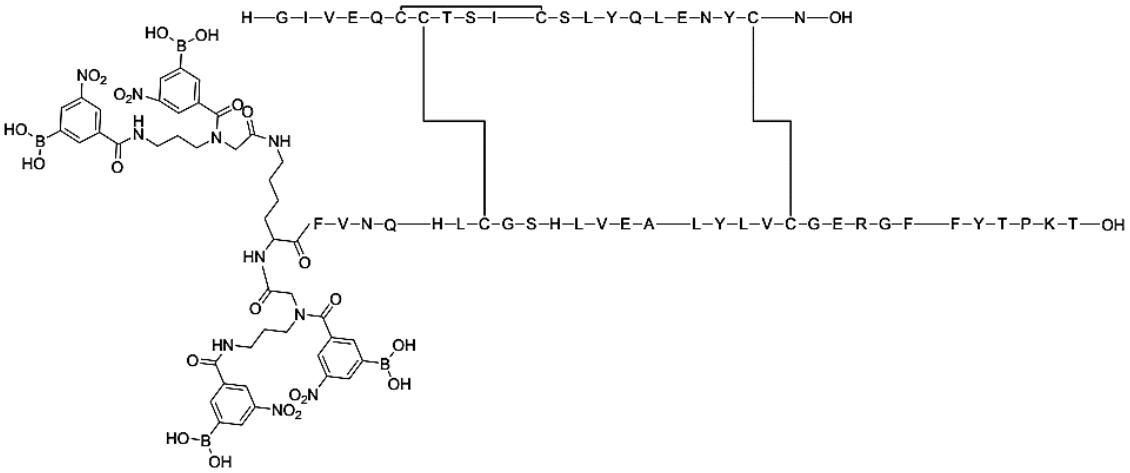
Ejemplo 267:



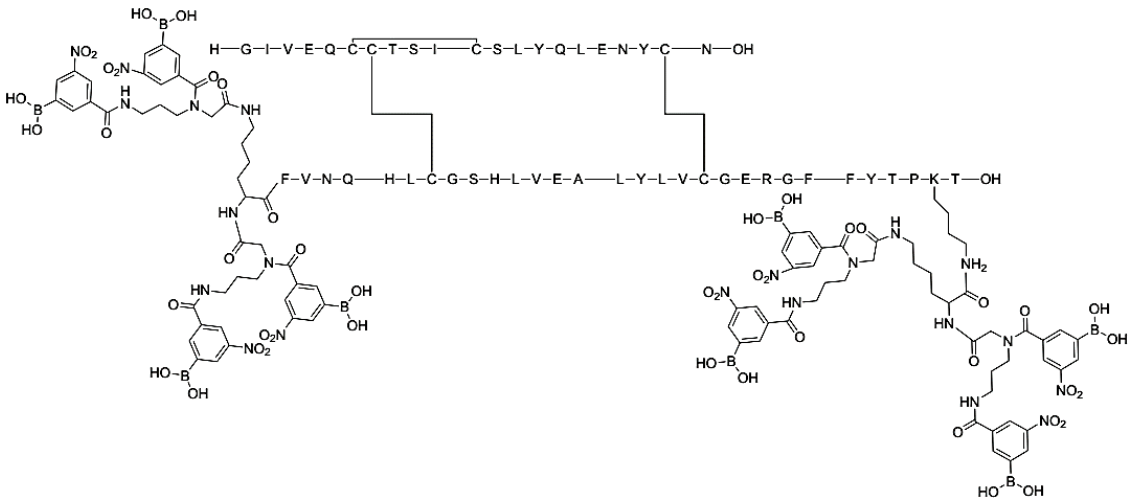
Ejemplo 268:



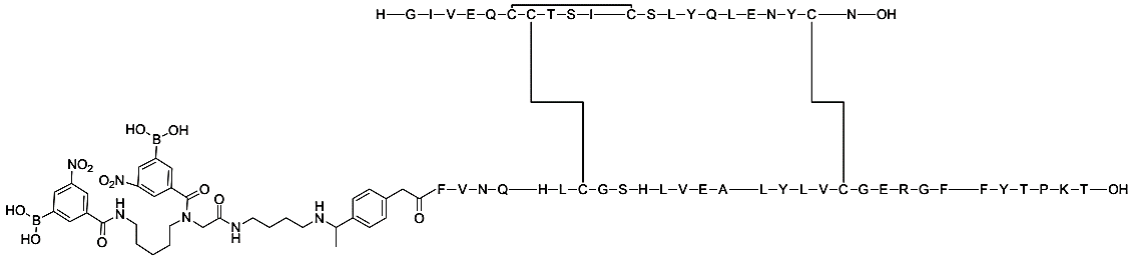
Ejemplo 269:



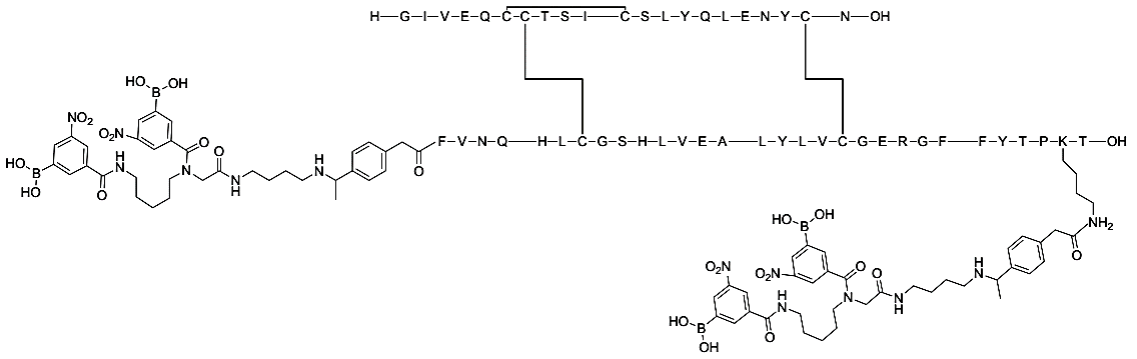
Ejemplo 270:



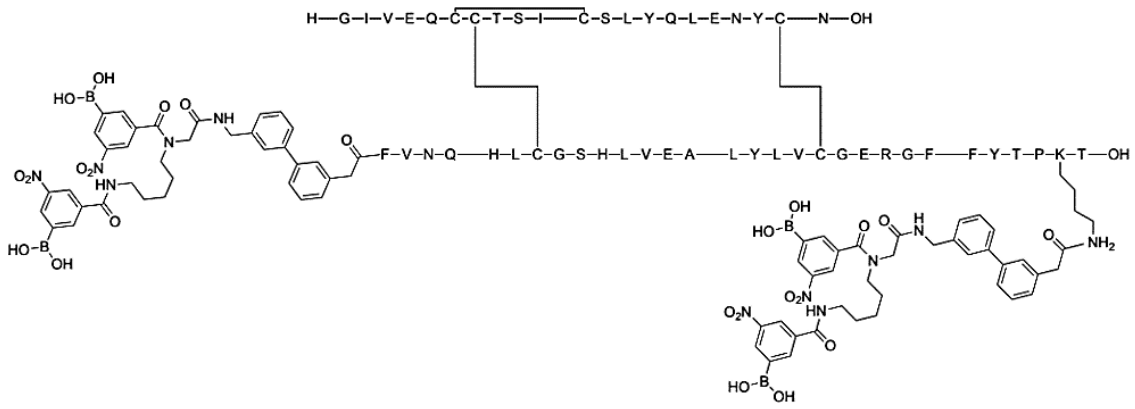
Ejemplo 271:



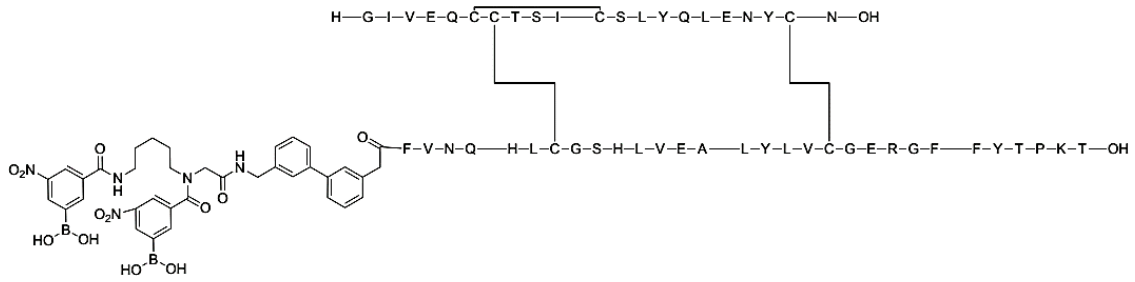
Ejemplo 272:



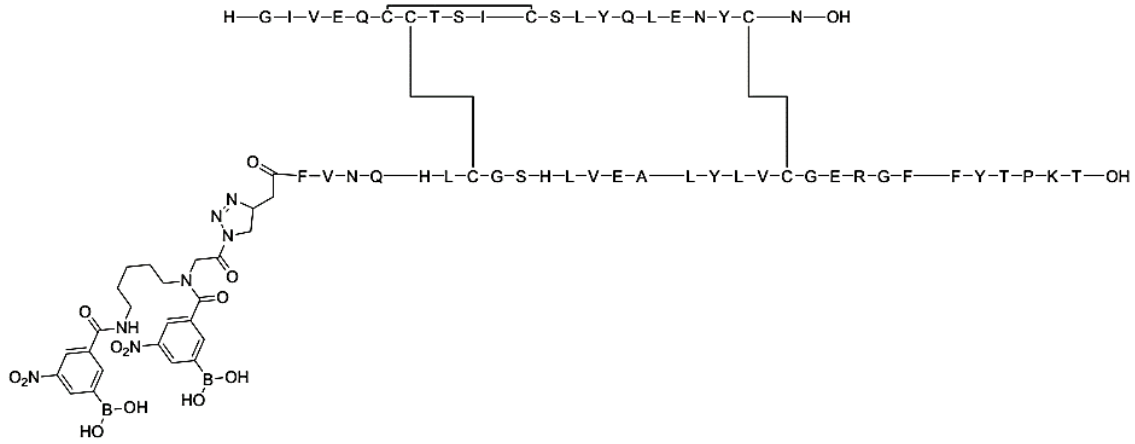
Ejemplo 273:



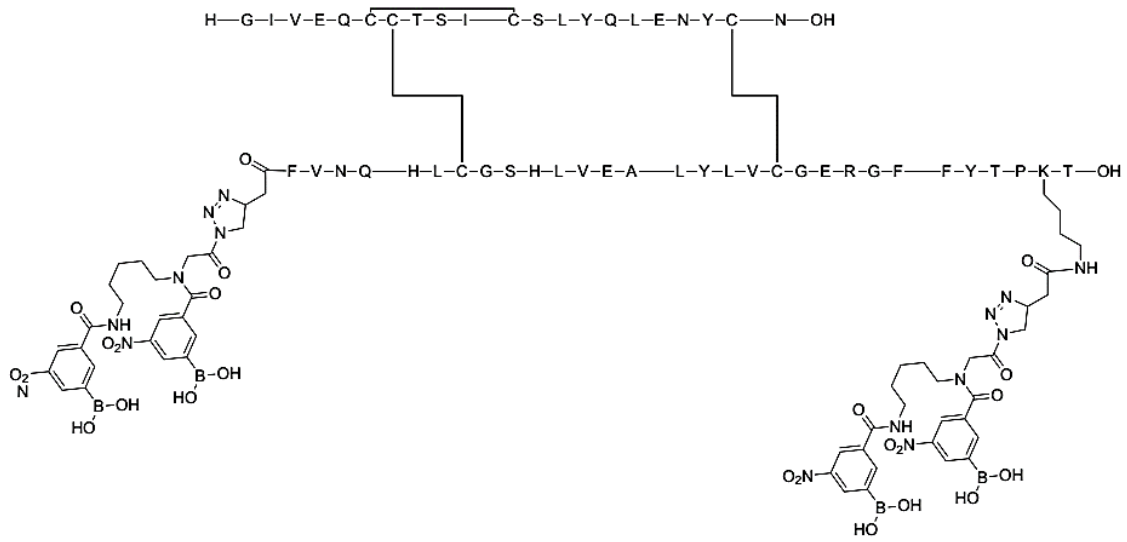
Ejemplo 274:



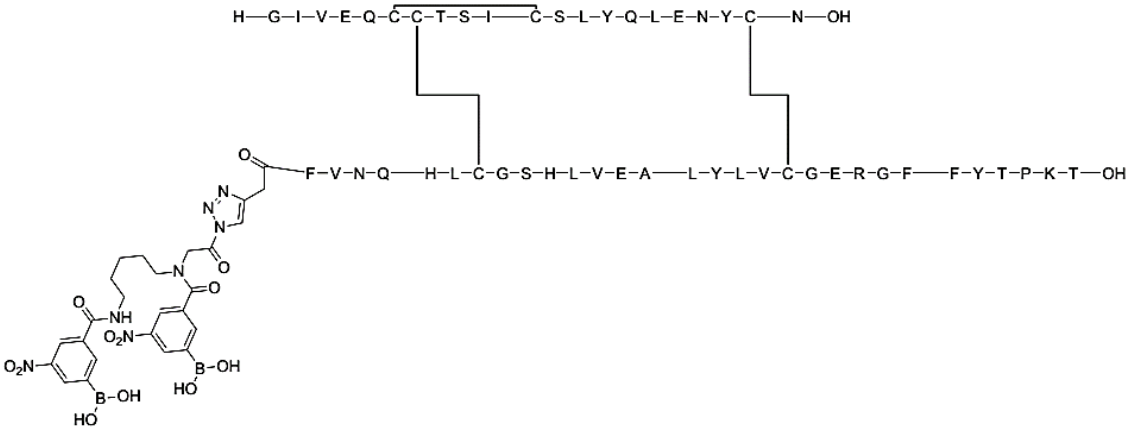
Ejemplo 275:



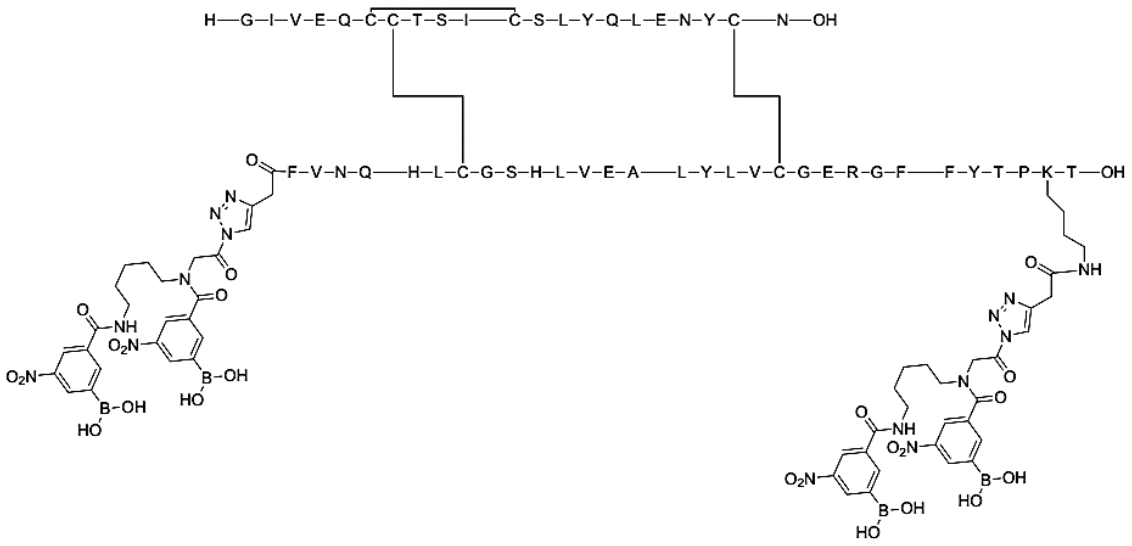
Ejemplo 276:



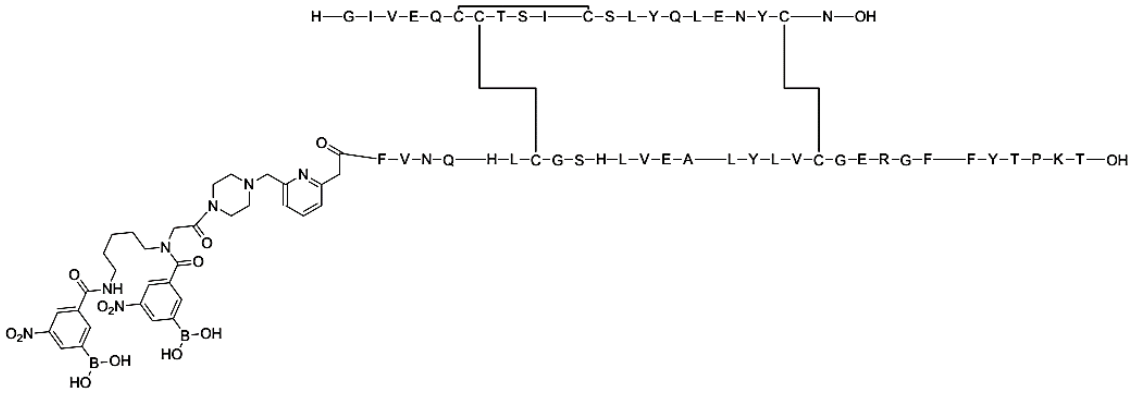
Ejemplo 277:



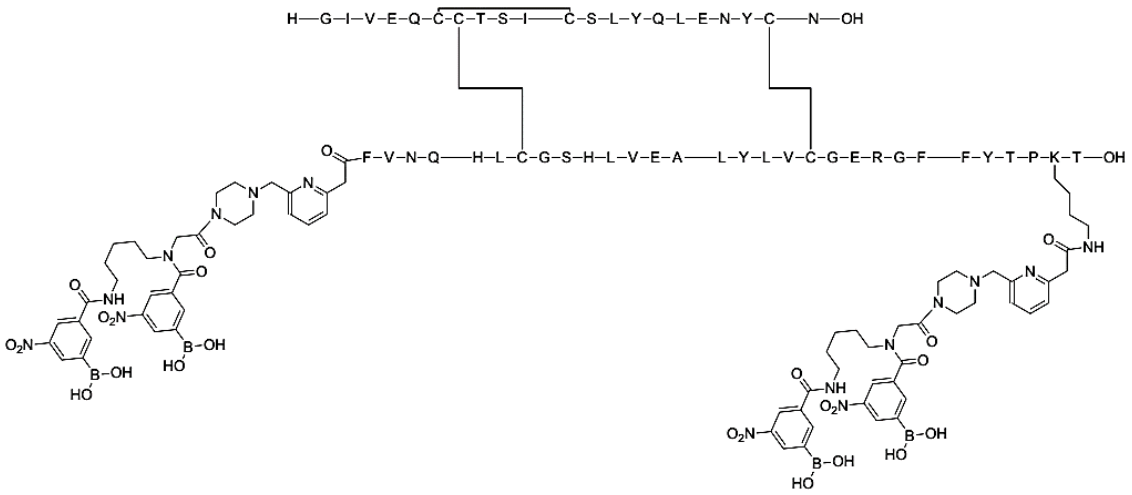
Ejemplo 278:



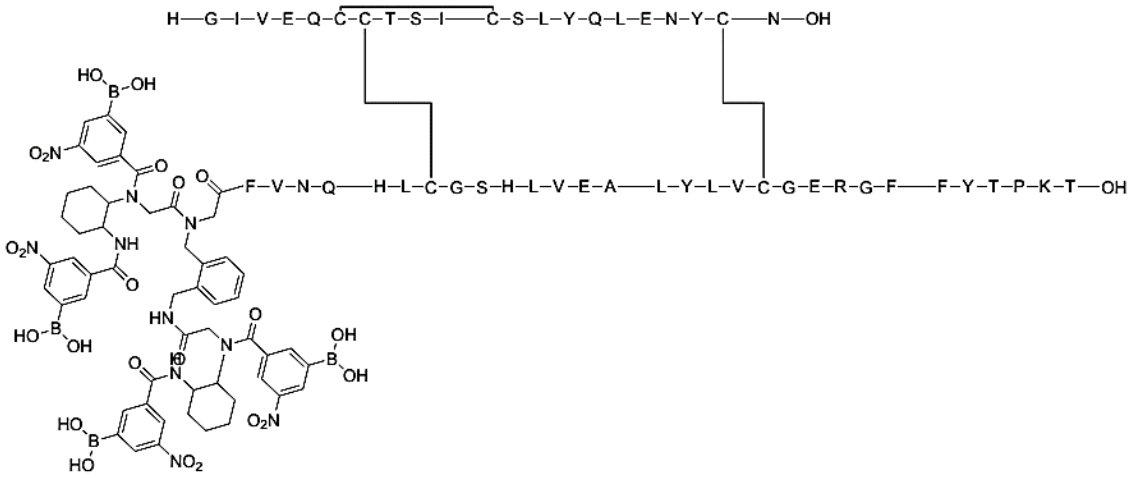
Ejemplo 279:



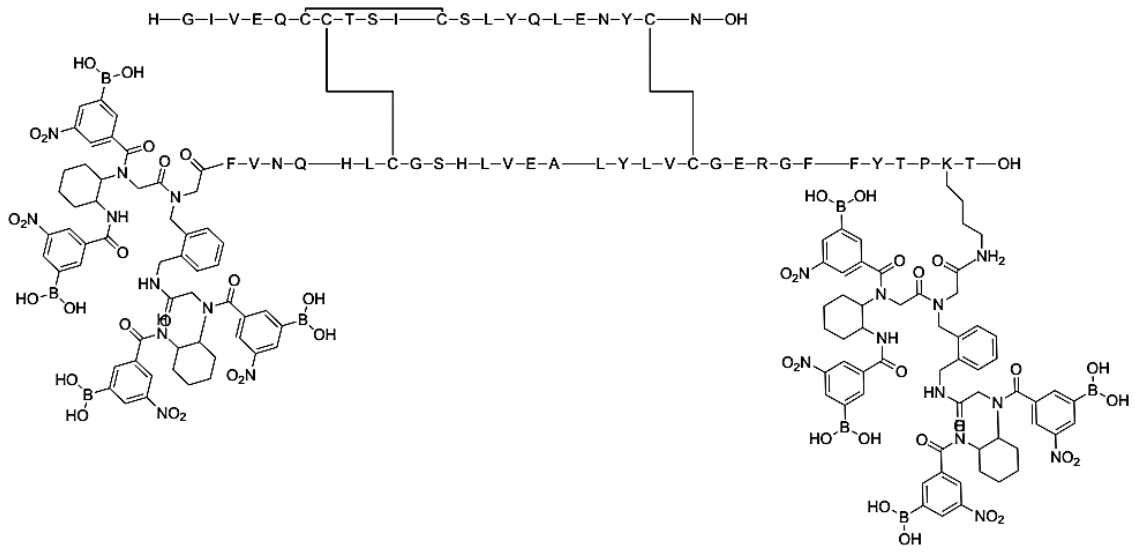
Ejemplo 280:



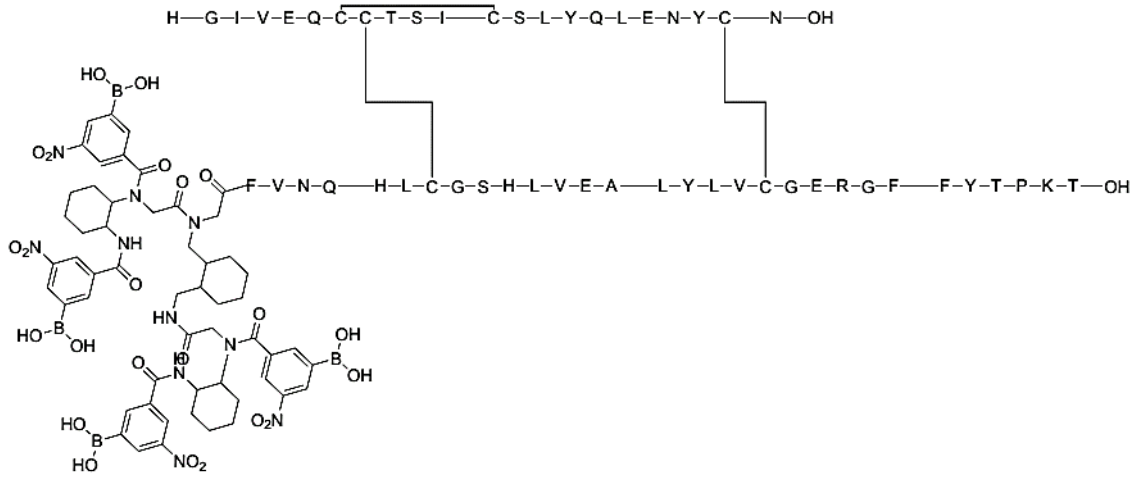
Ejemplo 281:



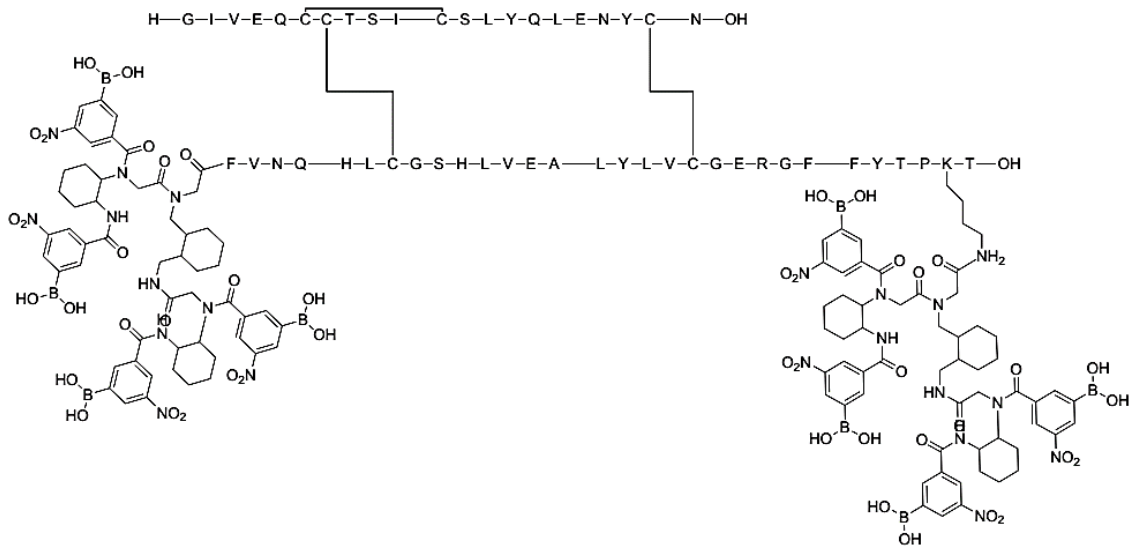
Ejemplo 282:



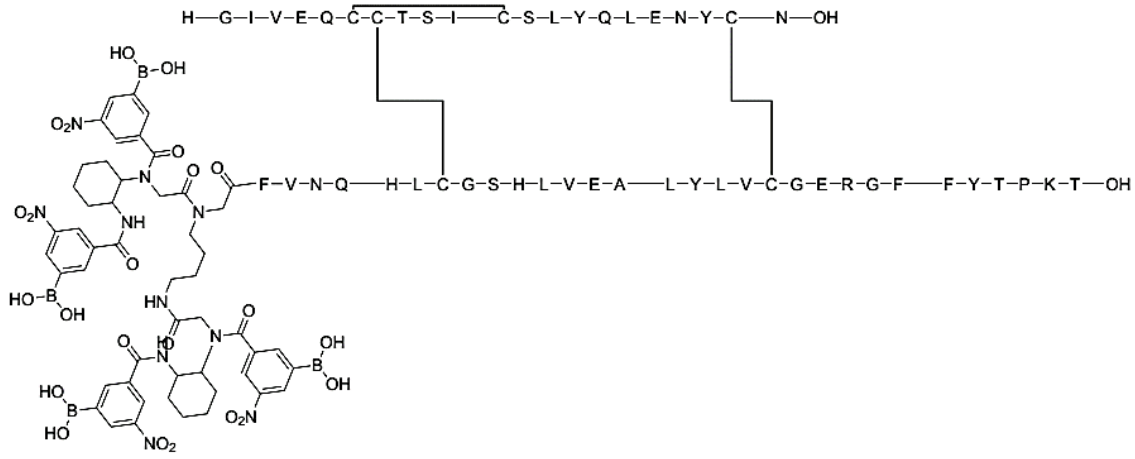
Ejemplo 283:



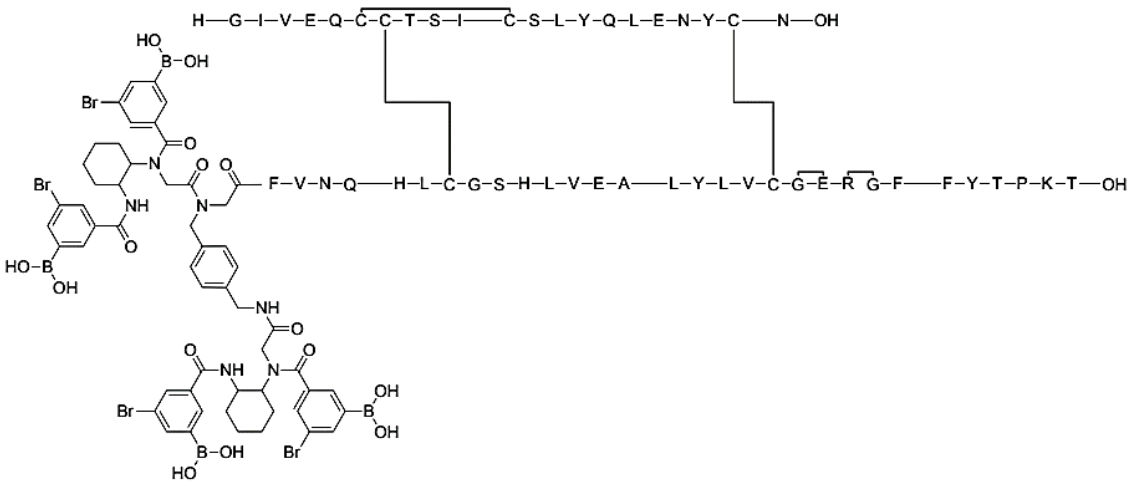
Ejemplo 284:



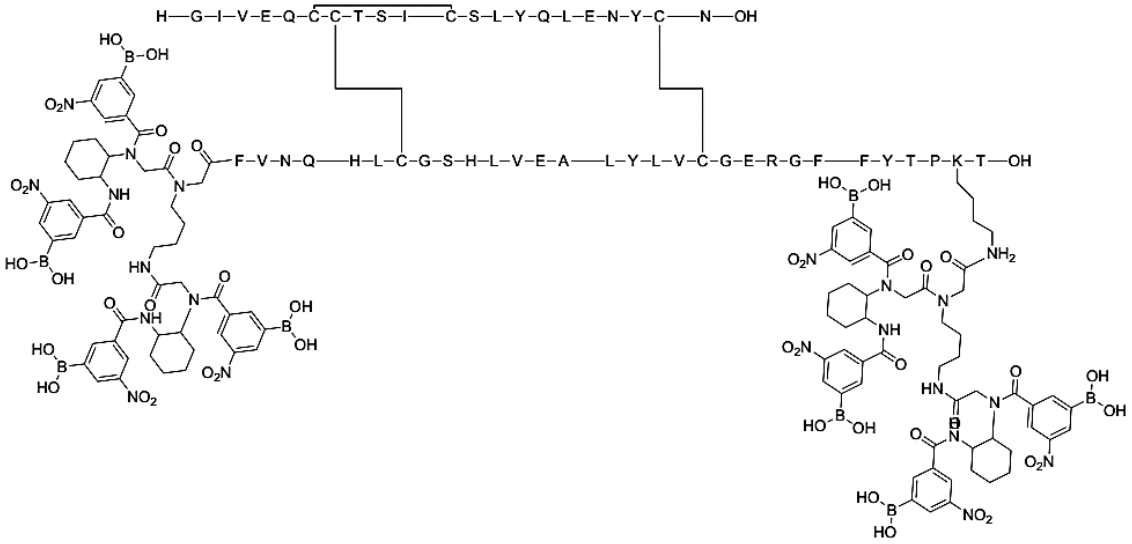
Ejemplo 285:



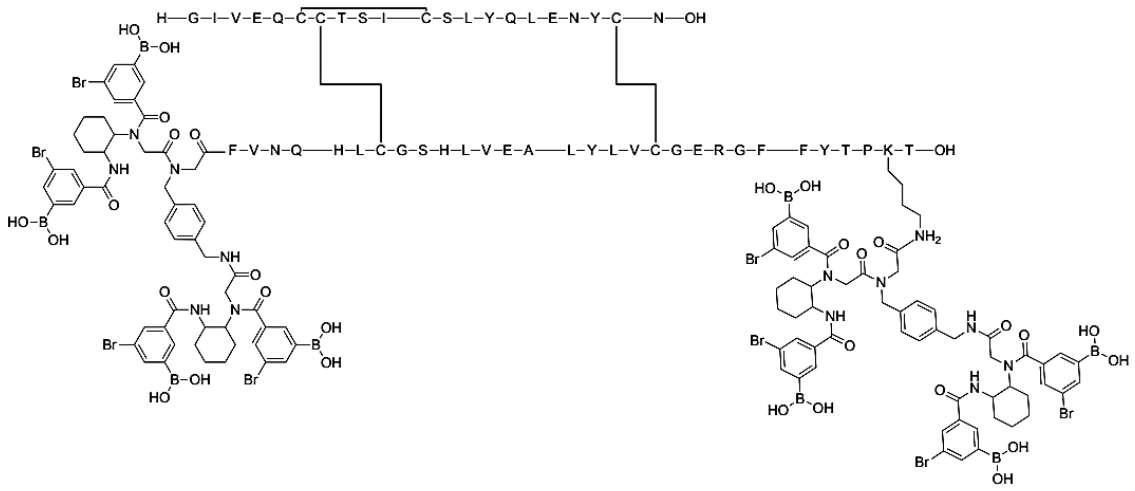
Ejemplo 286:



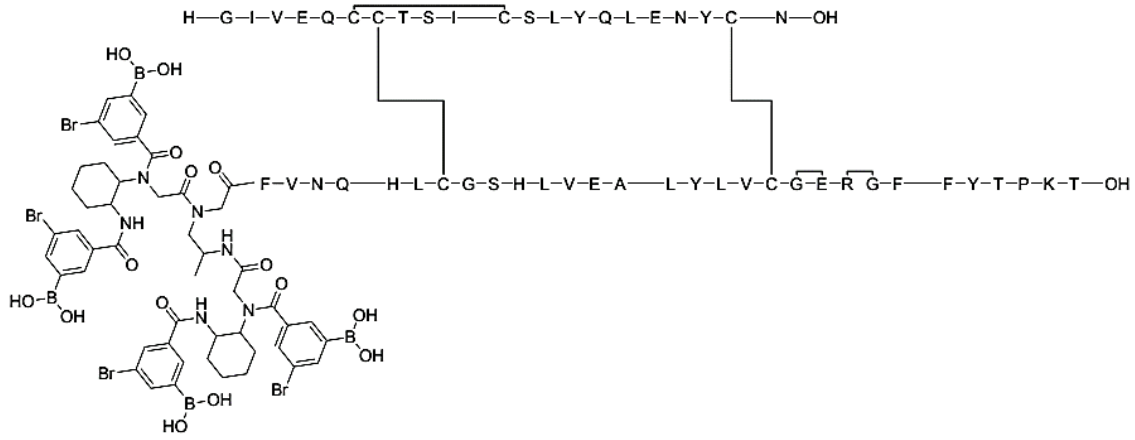
Ejemplo 287:



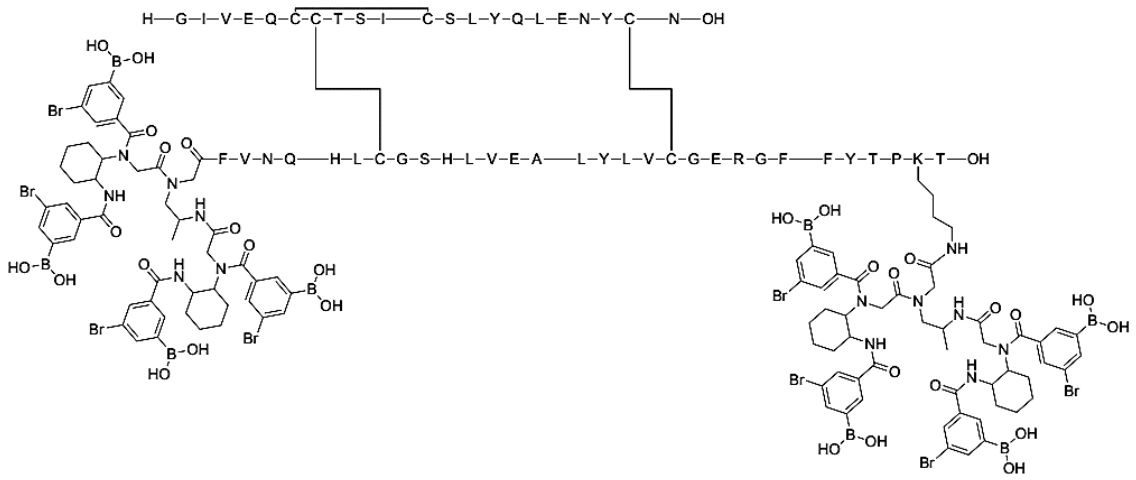
Ejemplo 288:



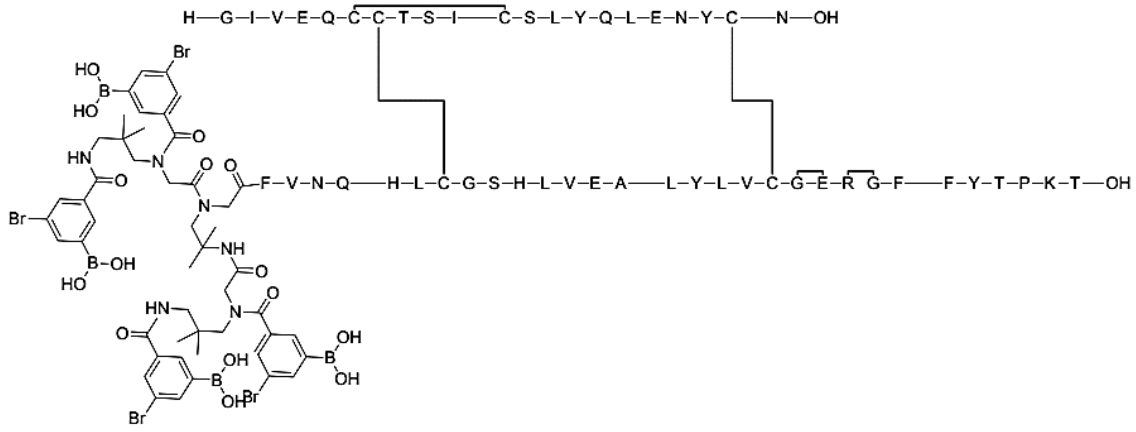
Ejemplo 289:



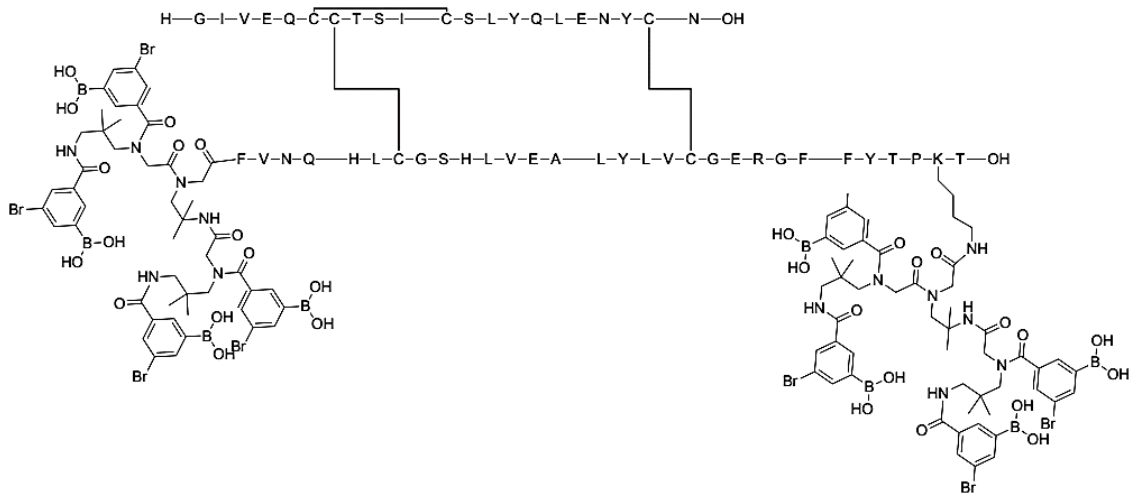
Ejemplo 290:



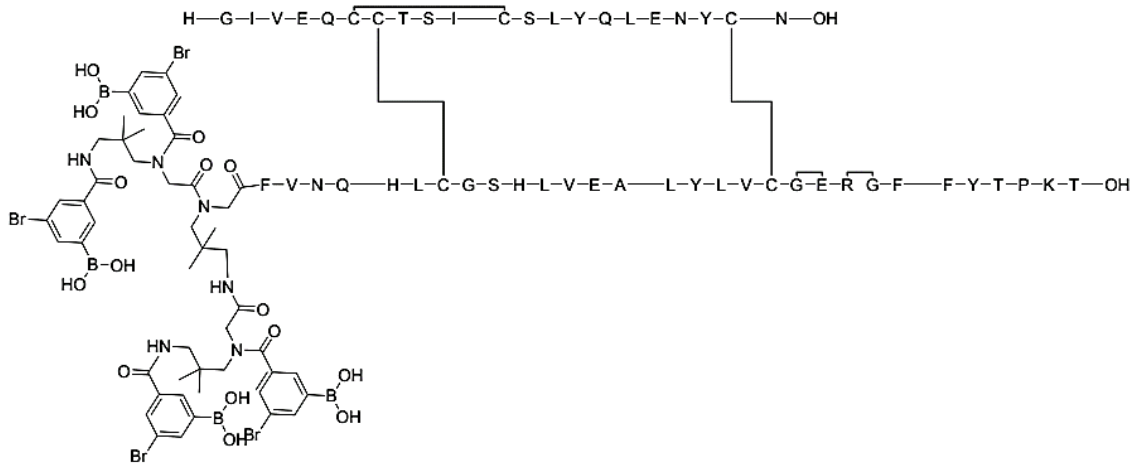
Ejemplo 291:



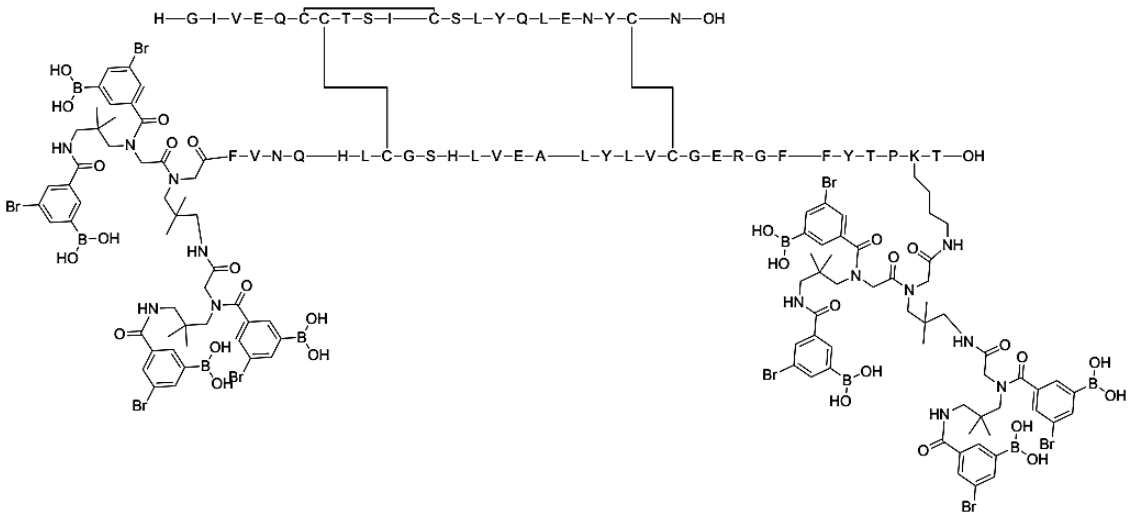
Ejemplo 292:



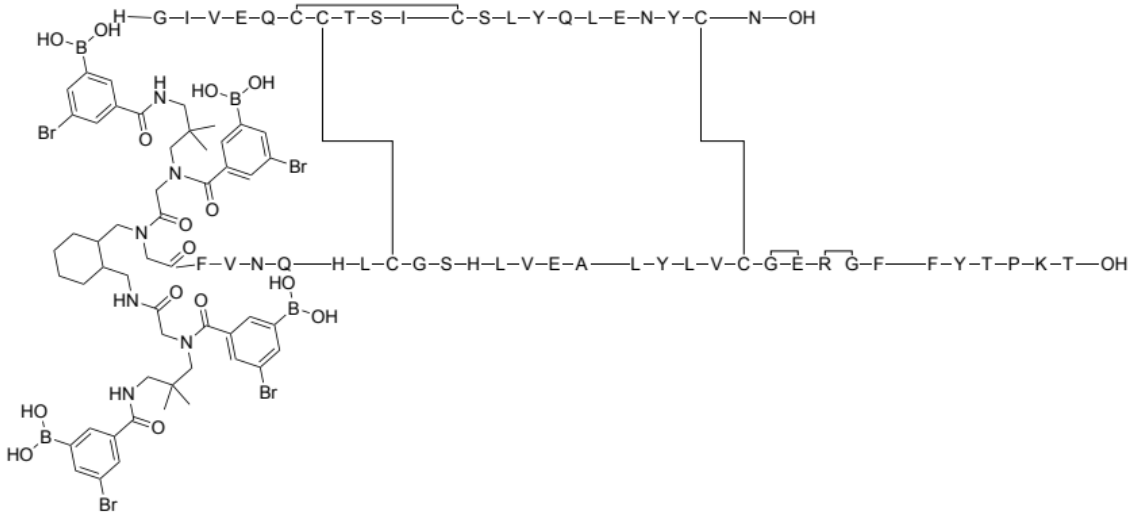
Ejemplo 293:



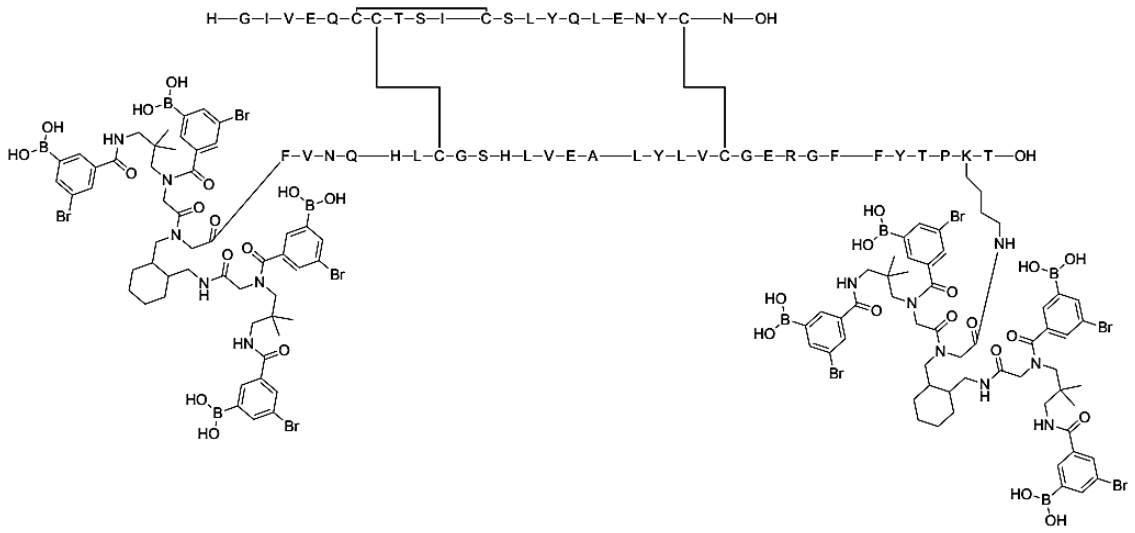
Ejemplo 294:



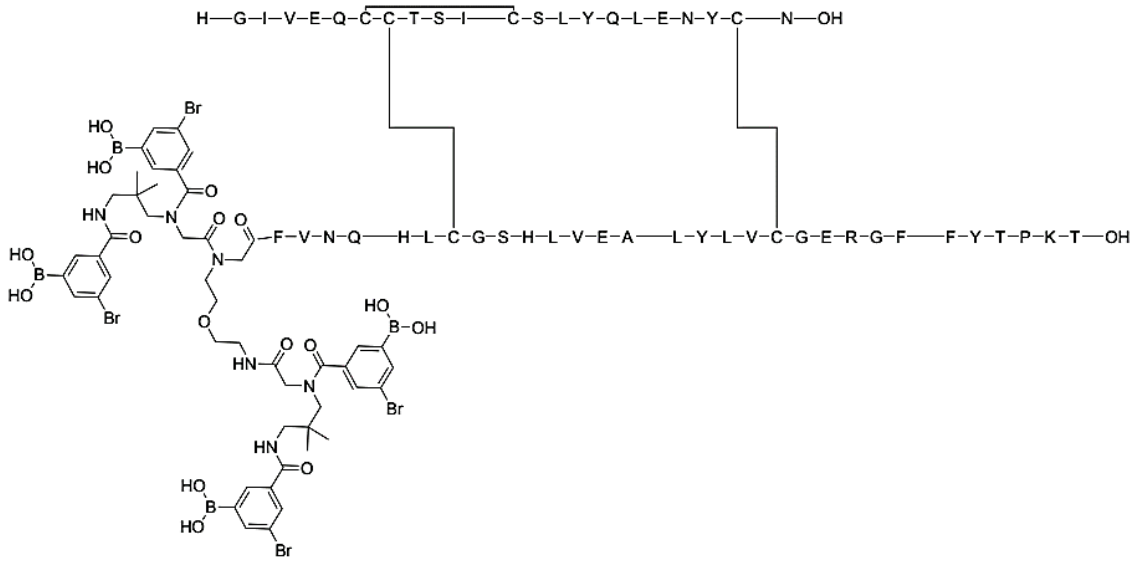
Ejemplo 295:



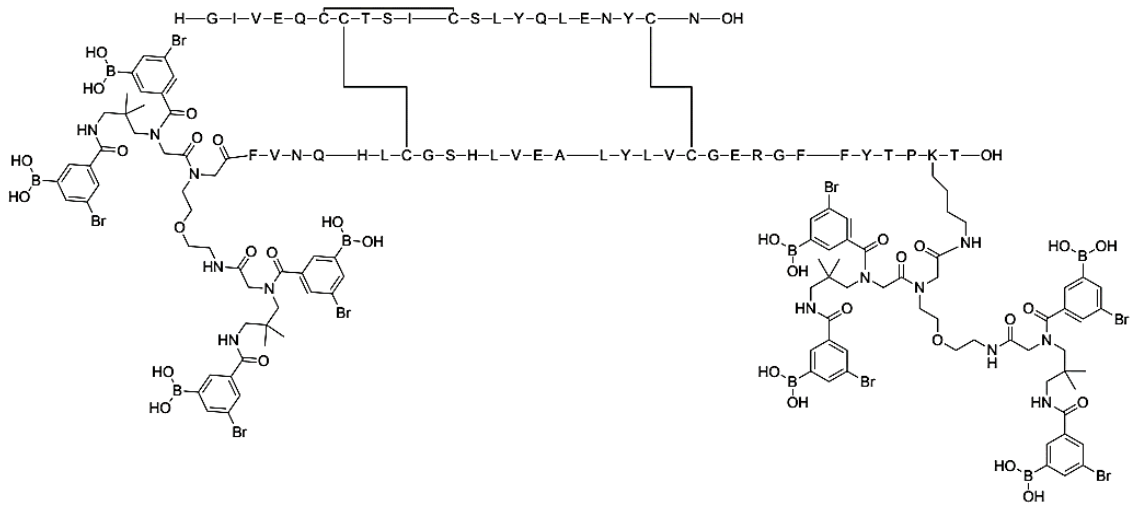
Ejemplo 296:



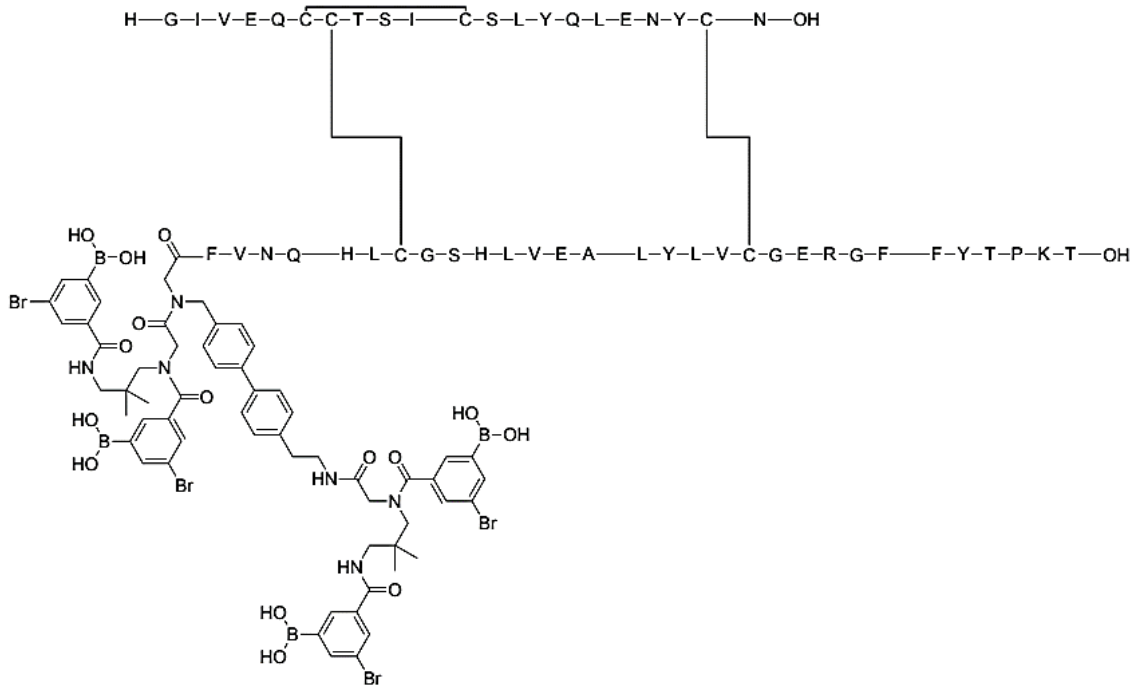
Ejemplo 297:



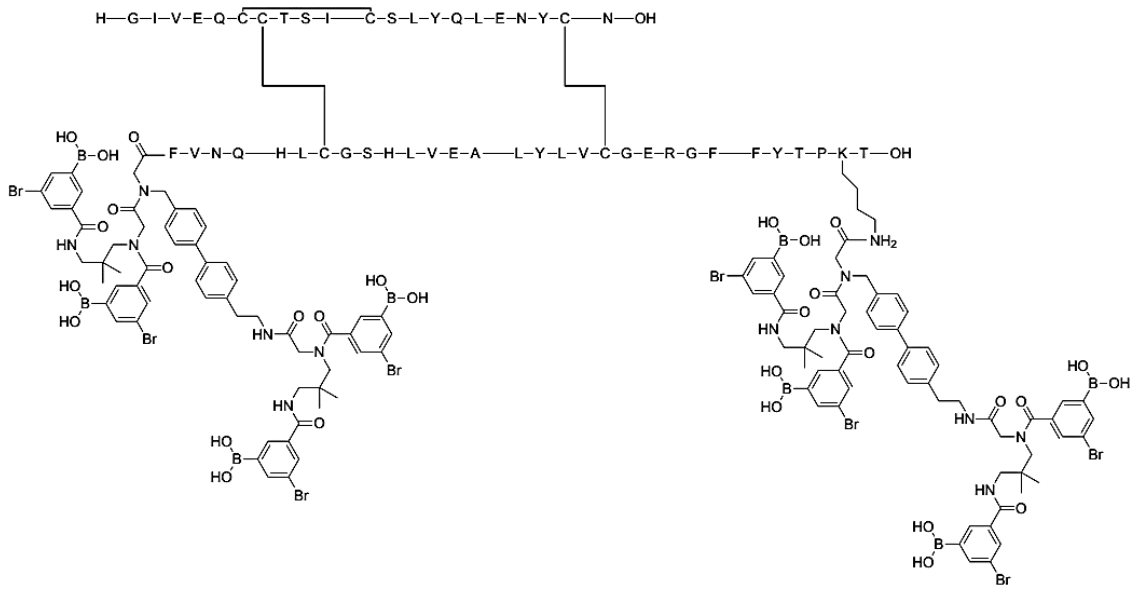
Ejemplo 298:



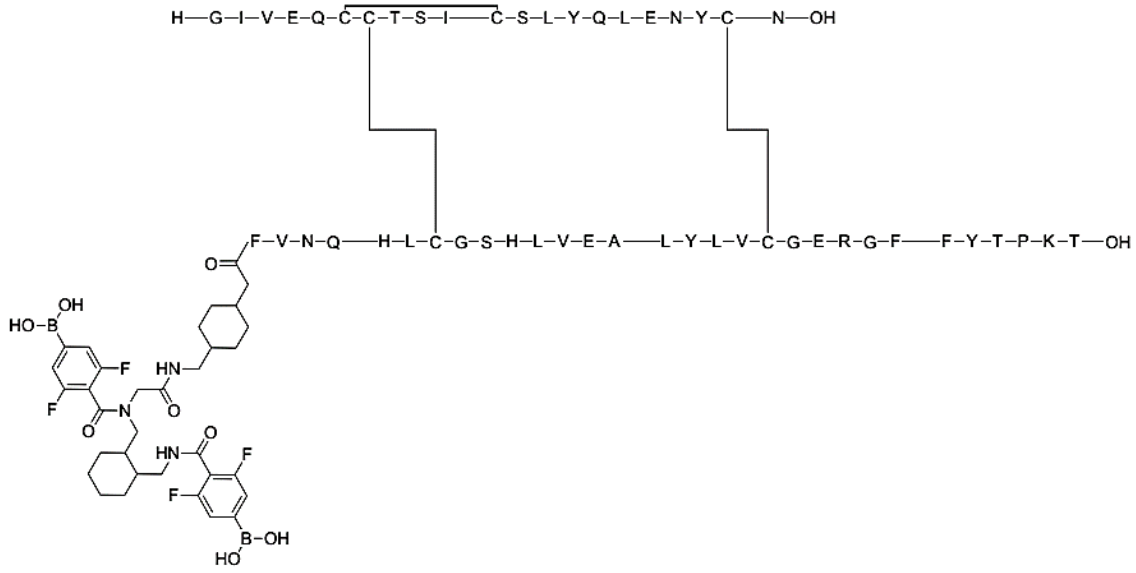
Ejemplo 299:



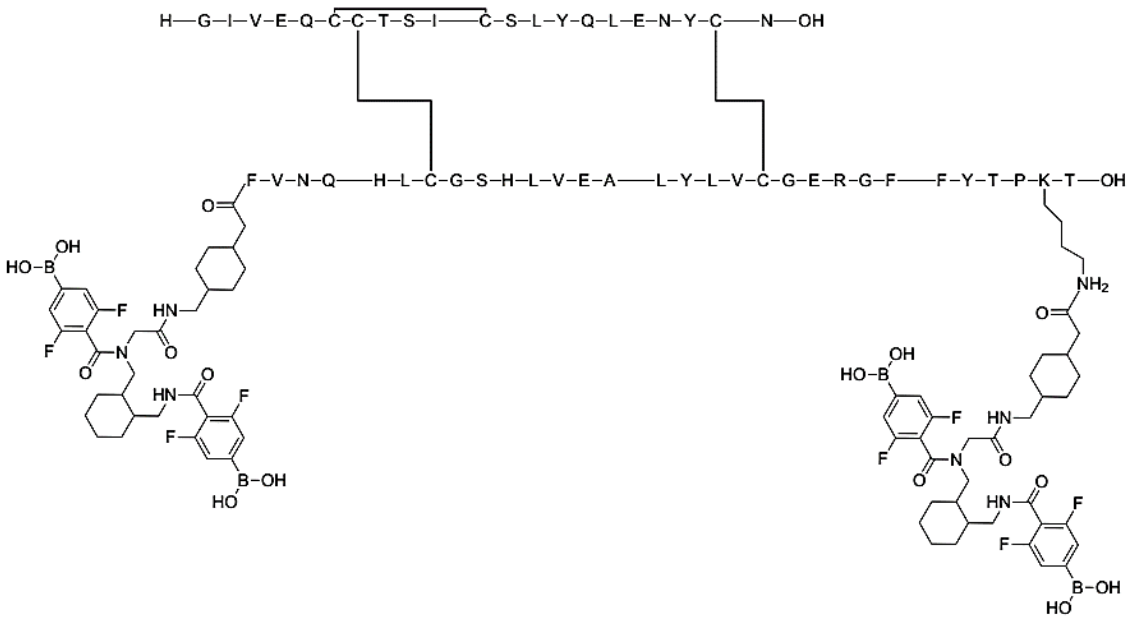
Ejemplo 300:



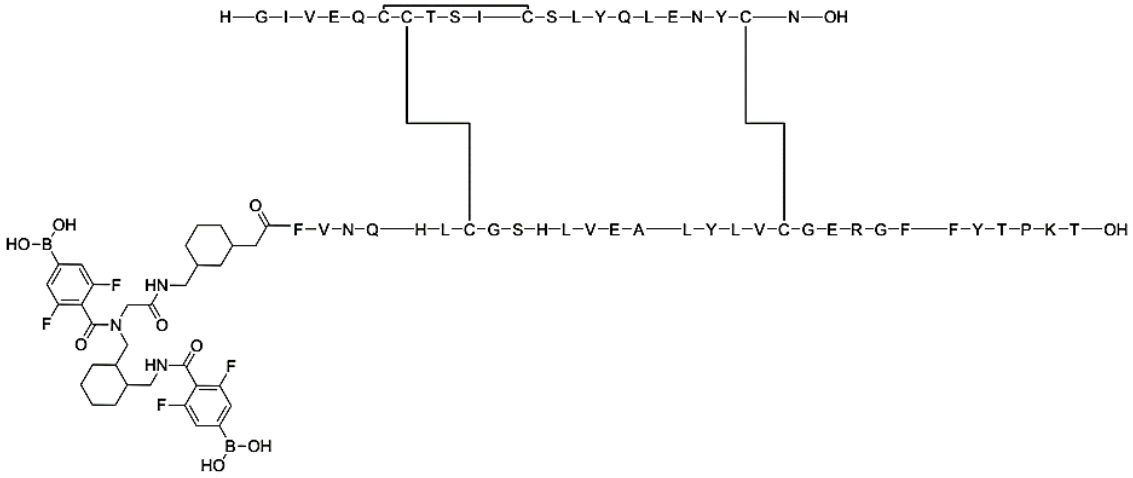
Ejemplo 301:



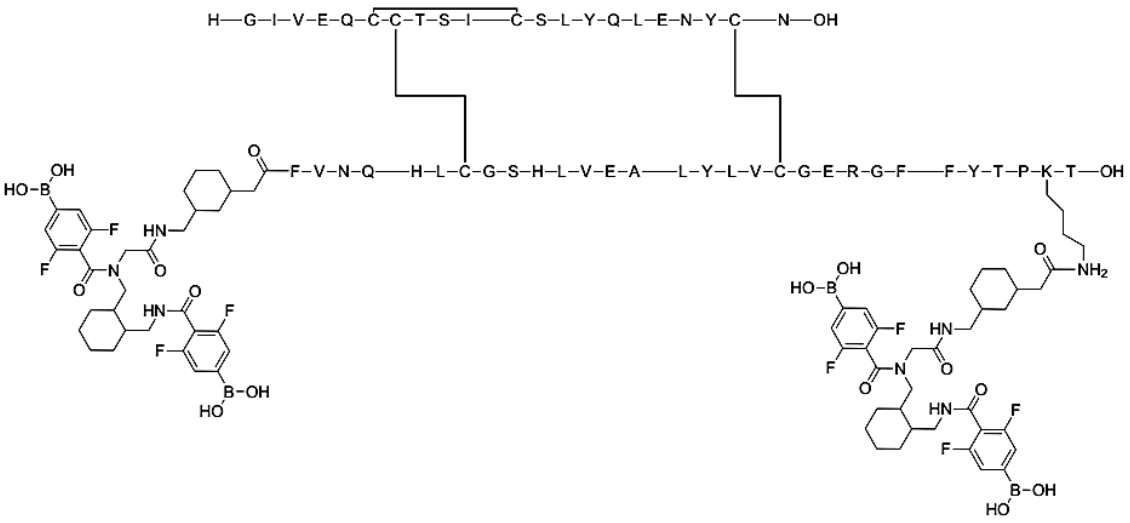
Ejemplo 302:



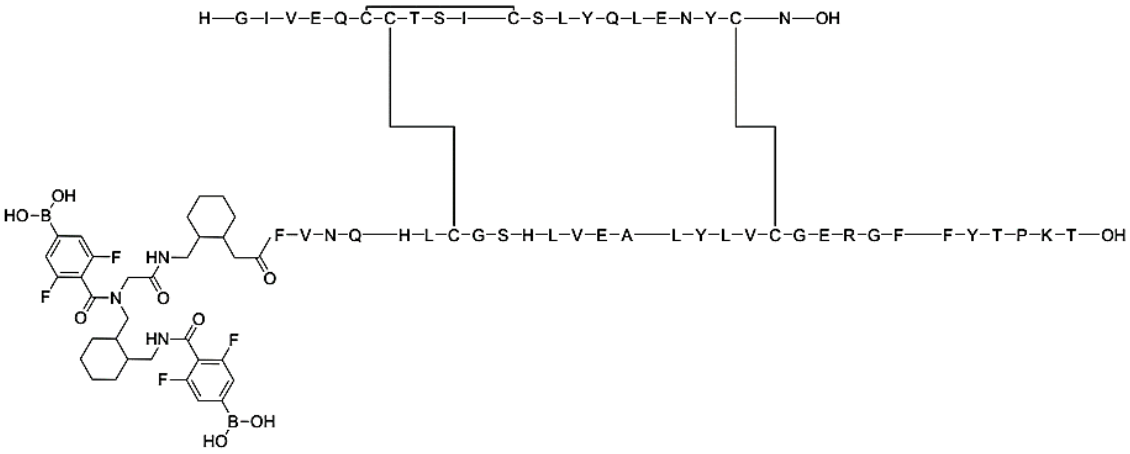
Ejemplo 303:



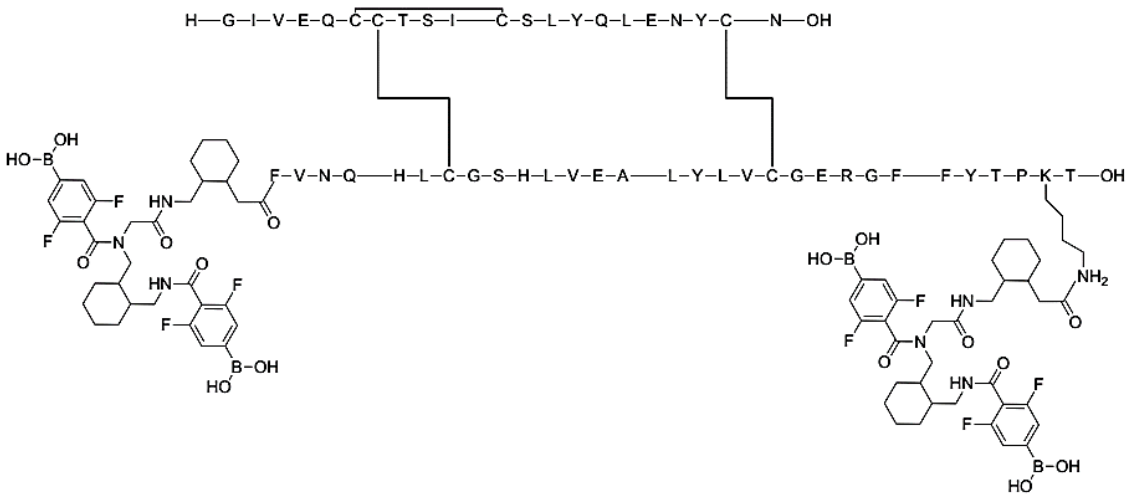
Ejemplo 304:



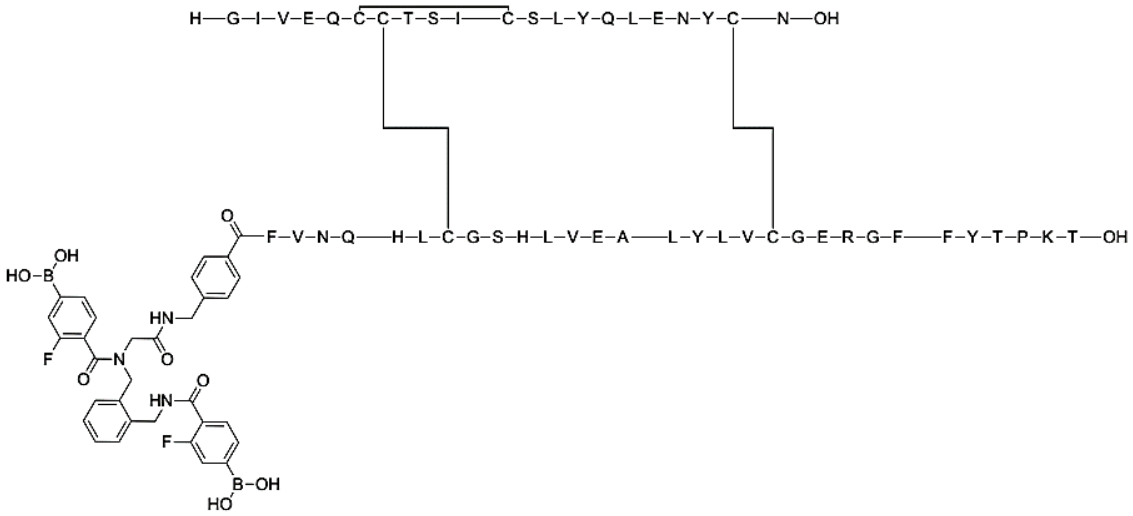
Ejemplo 305:



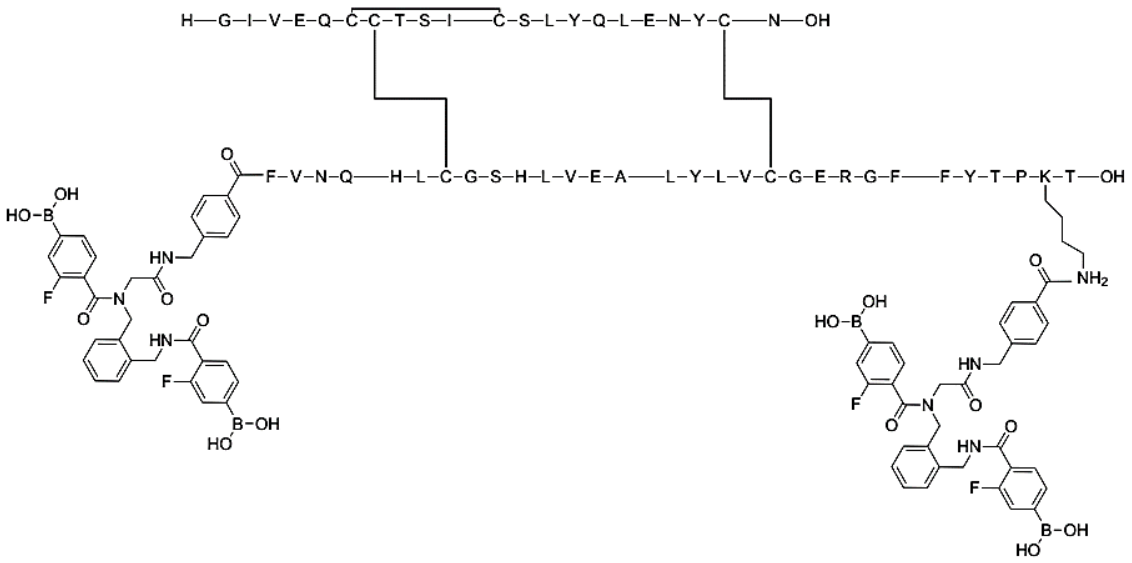
Ejemplo 306:



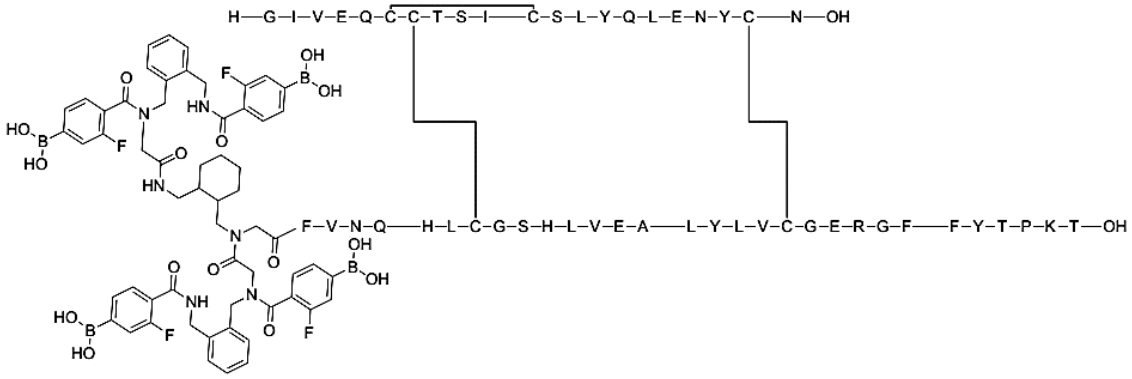
Ejemplo 307:



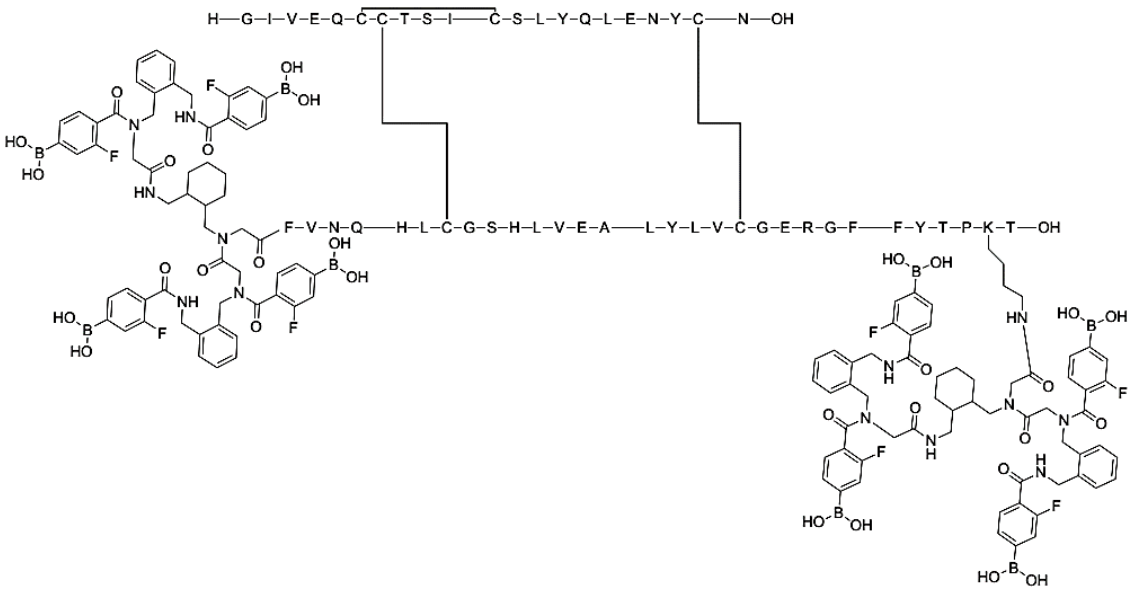
Ejemplo 308:



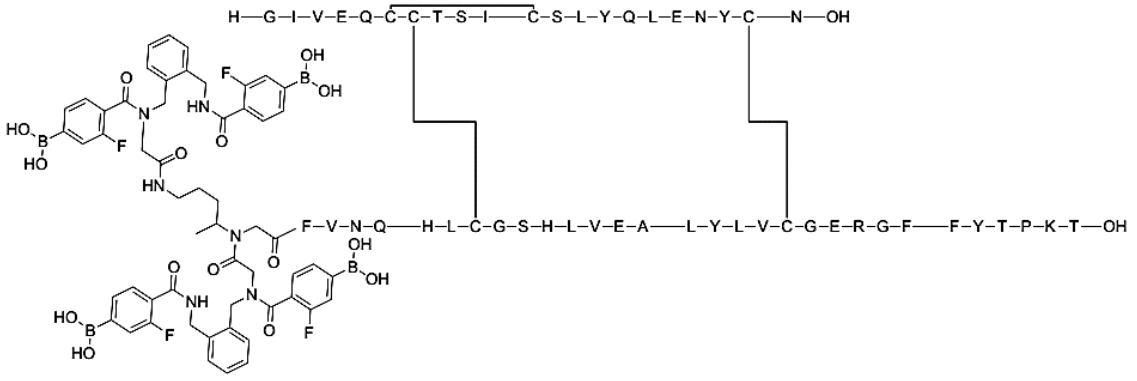
Ejemplo 309:



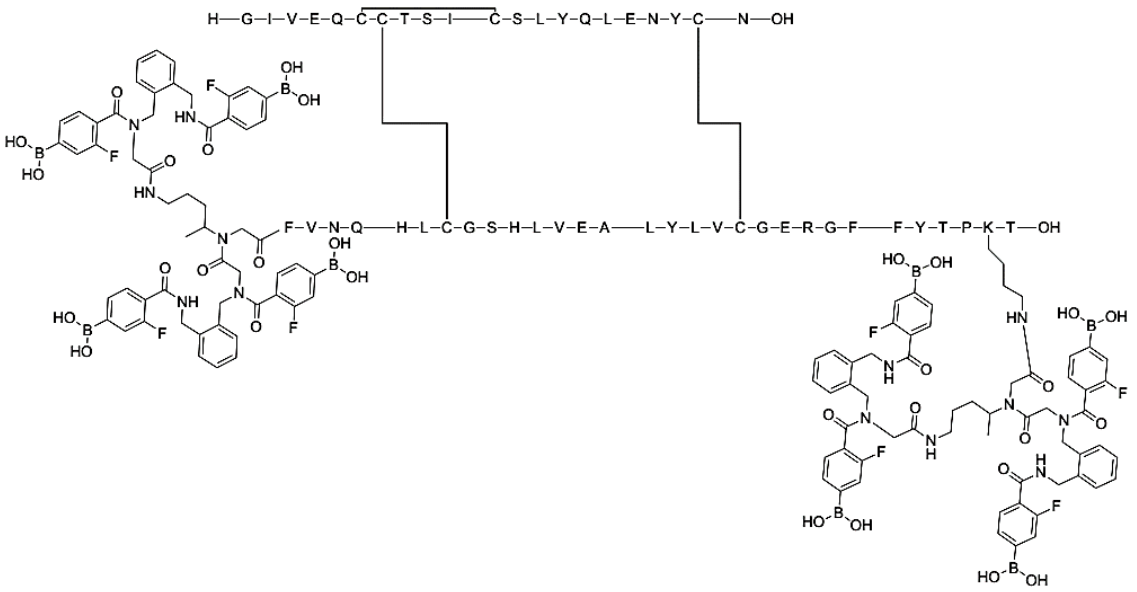
Ejemplo 310:



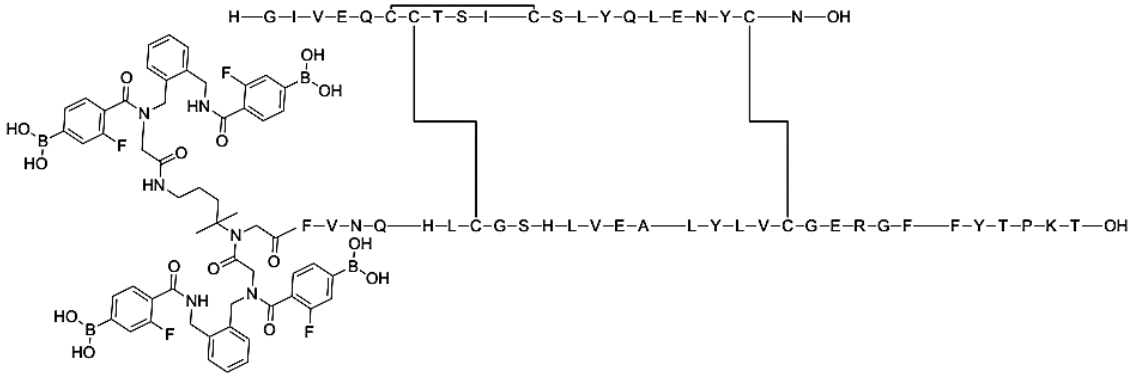
Ejemplo 311:



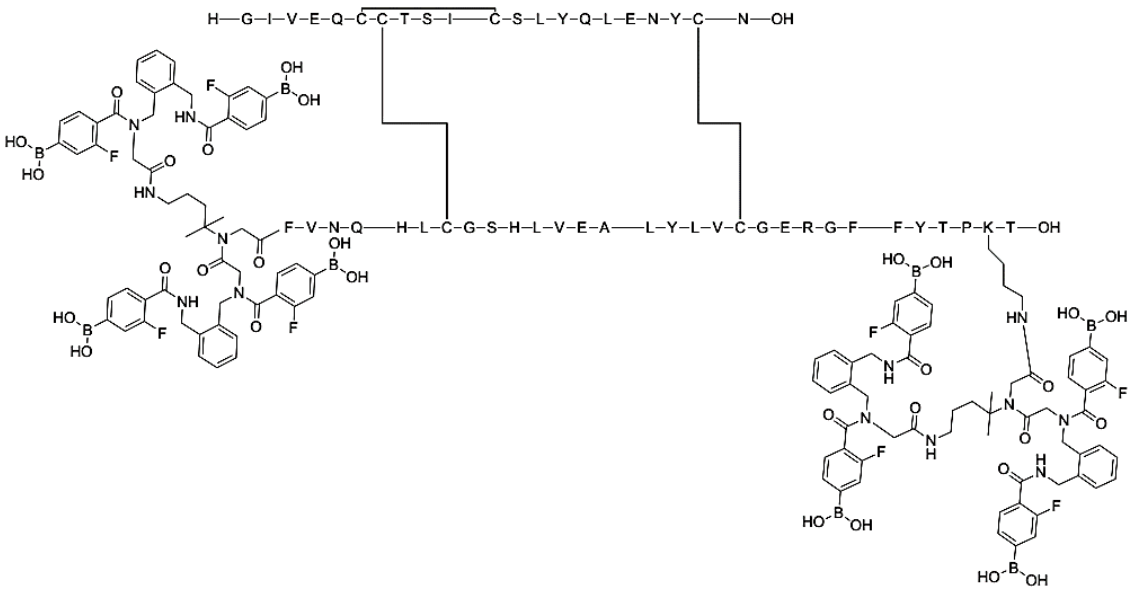
Ejemplo 312:



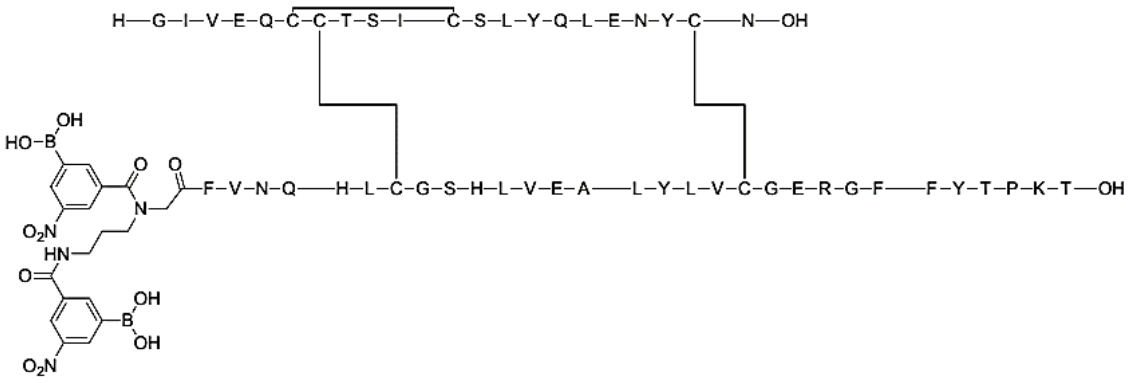
Ejemplo 313:



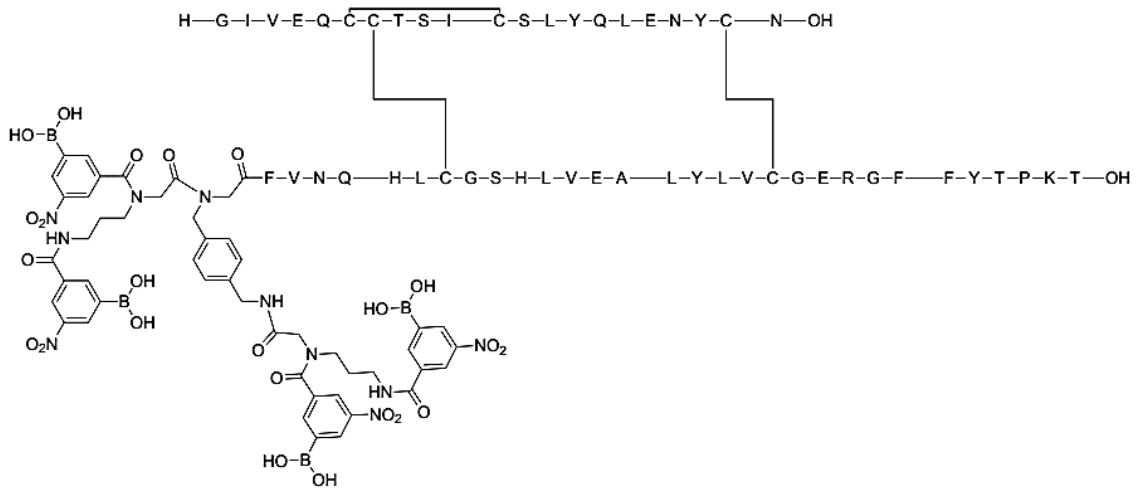
Ejemplo 314:



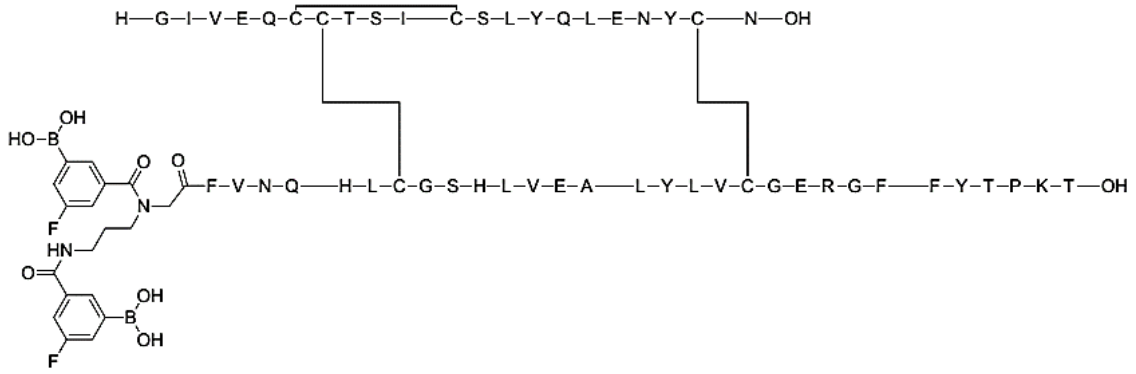
Ejemplo 315:



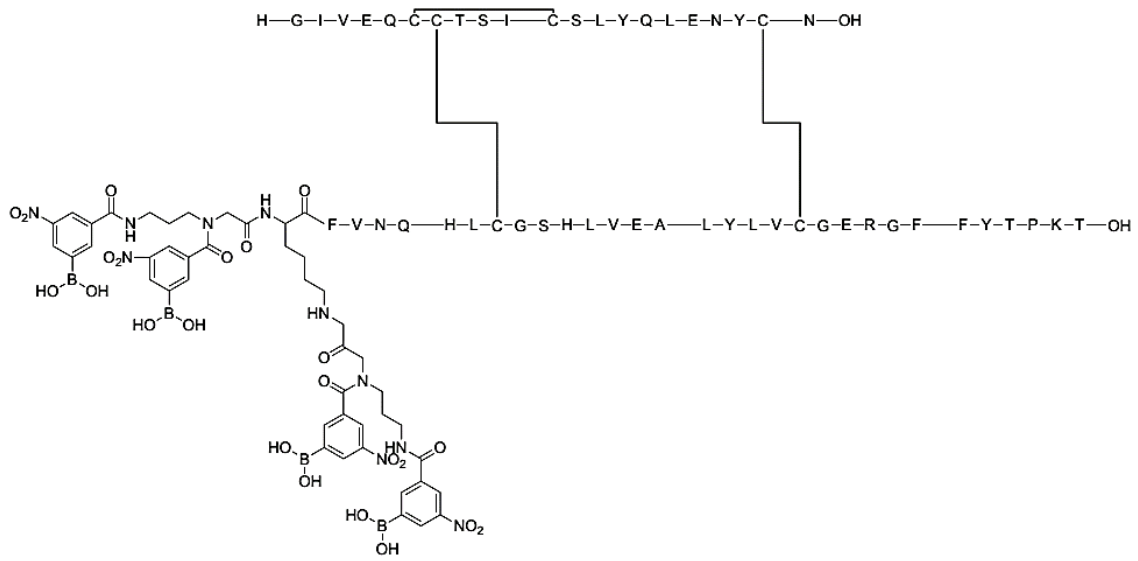
Ejemplo 316:



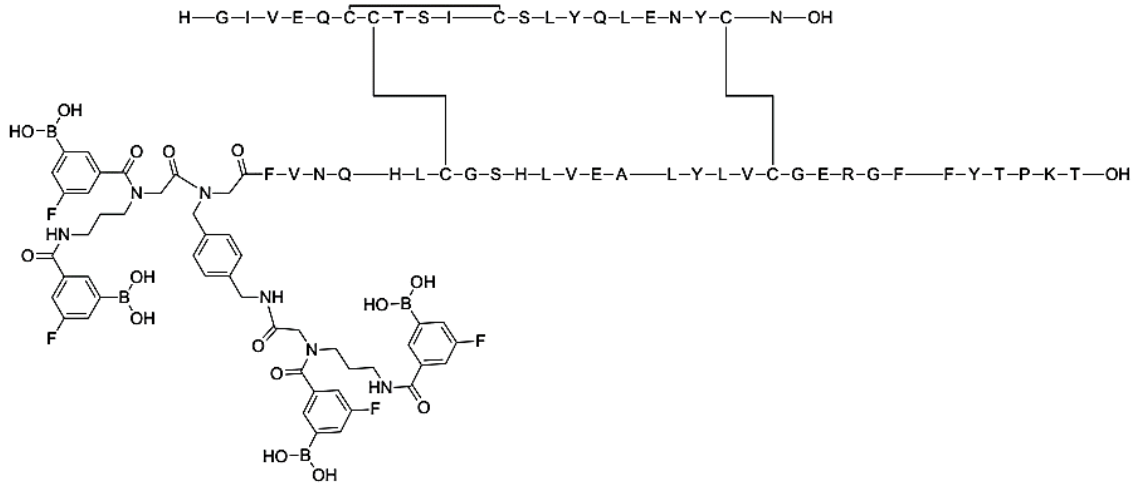
Ejemplo 317:



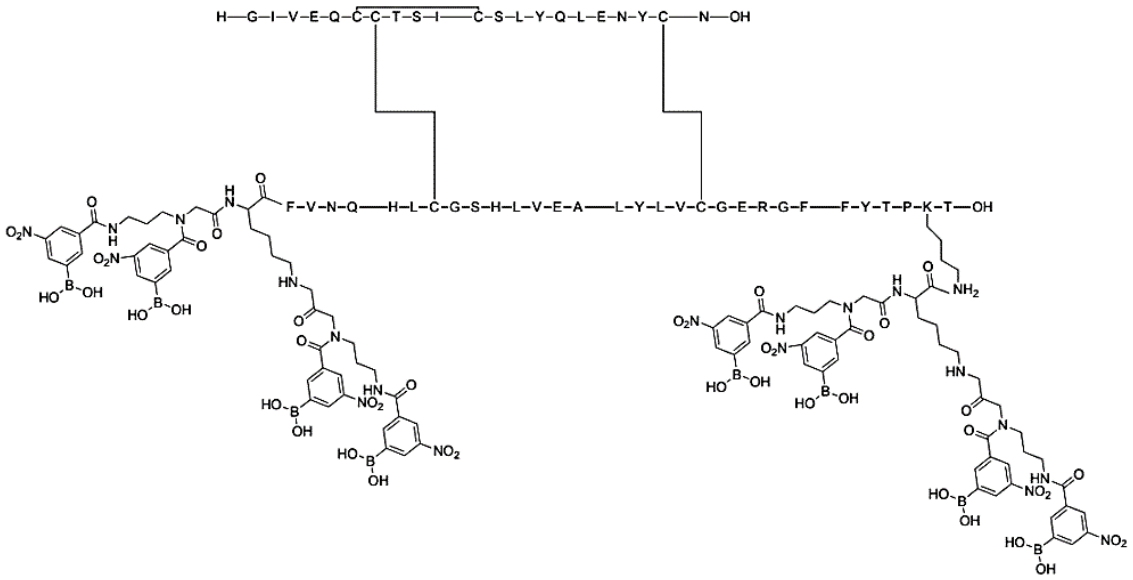
Ejemplo 318:



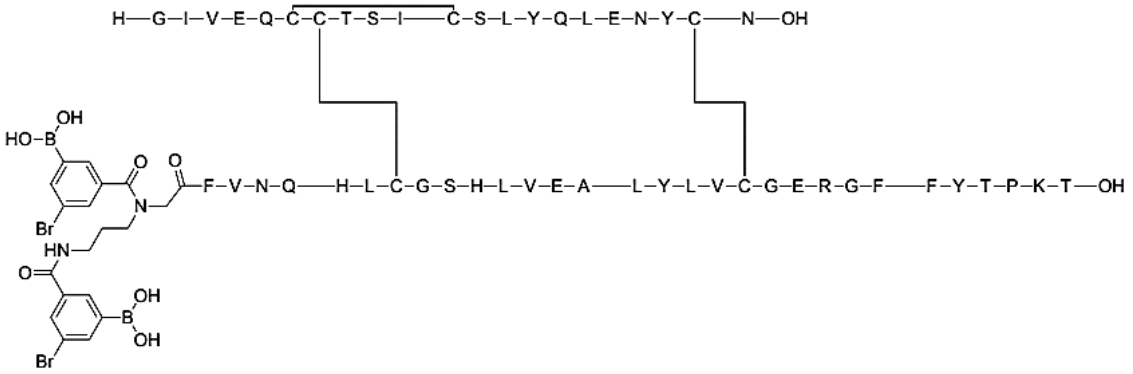
Ejemplo 319:



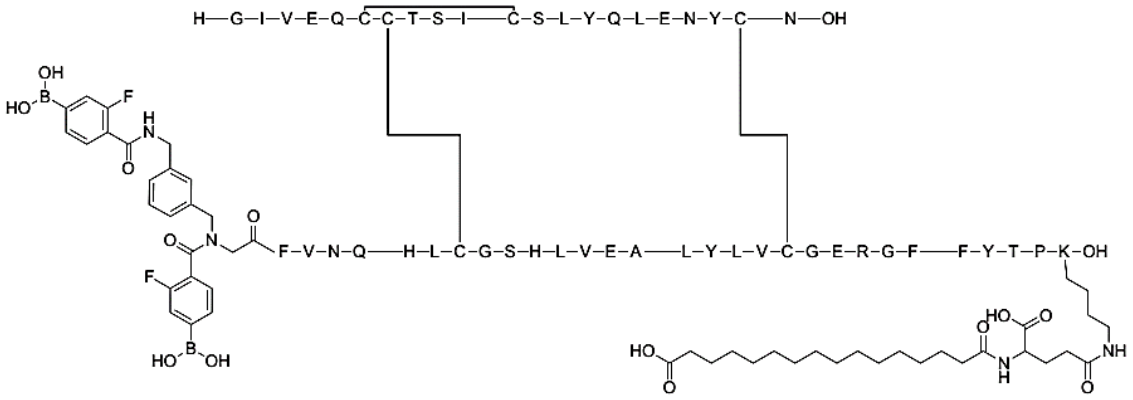
Ejemplo 320:



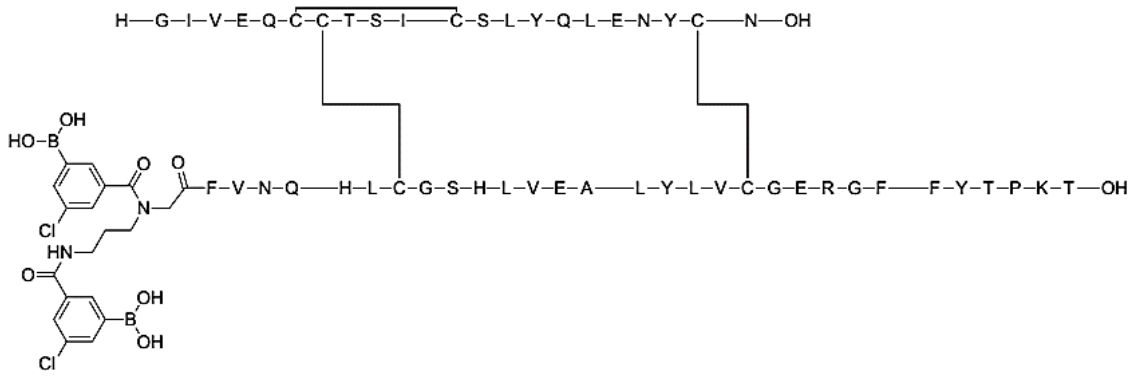
Ejemplo 321:



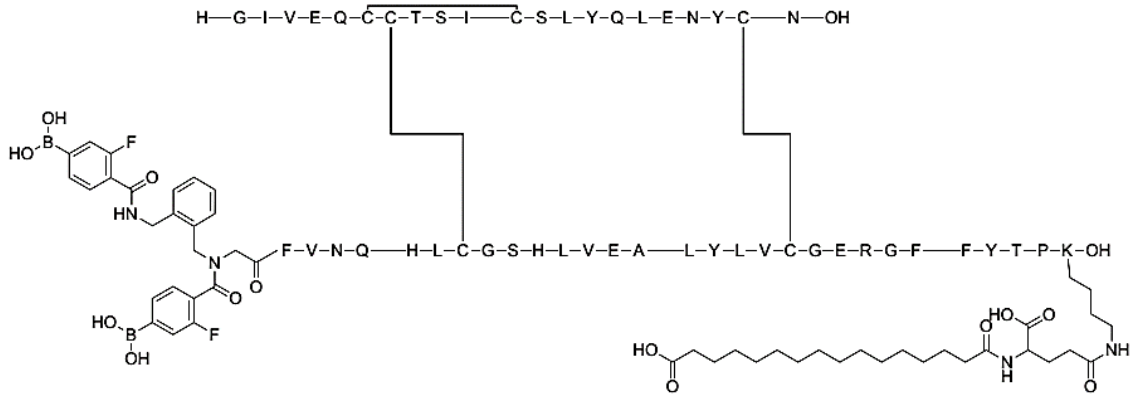
Ejemplo 322:



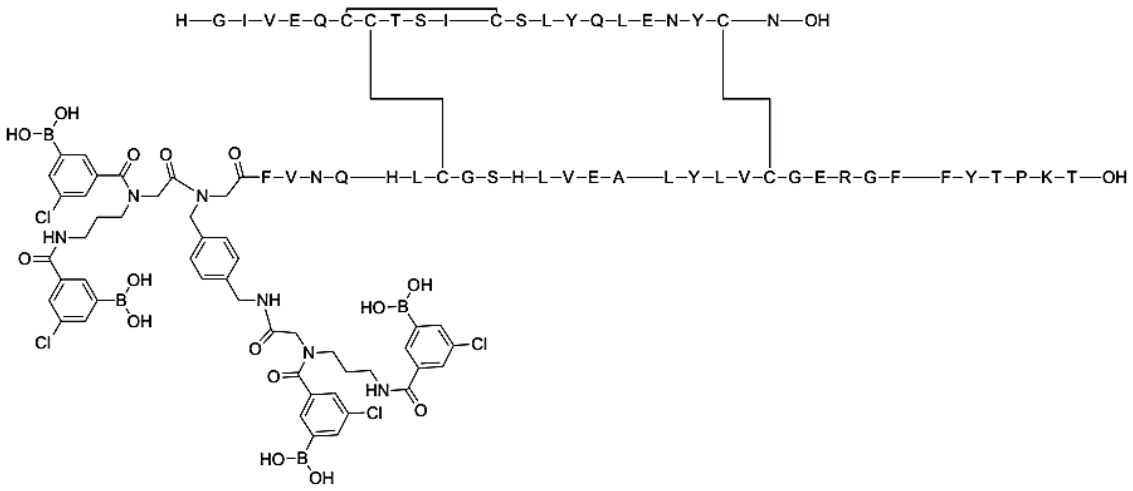
Ejemplo 323:



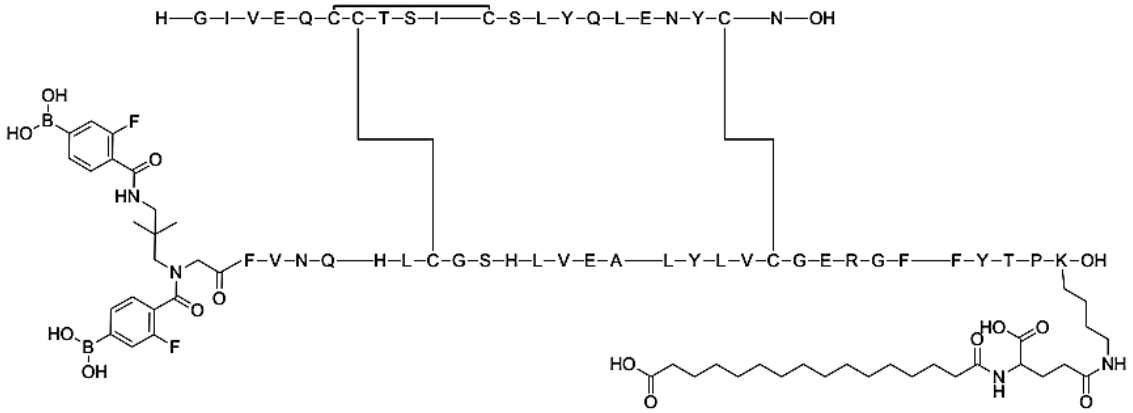
Ejemplo 324:



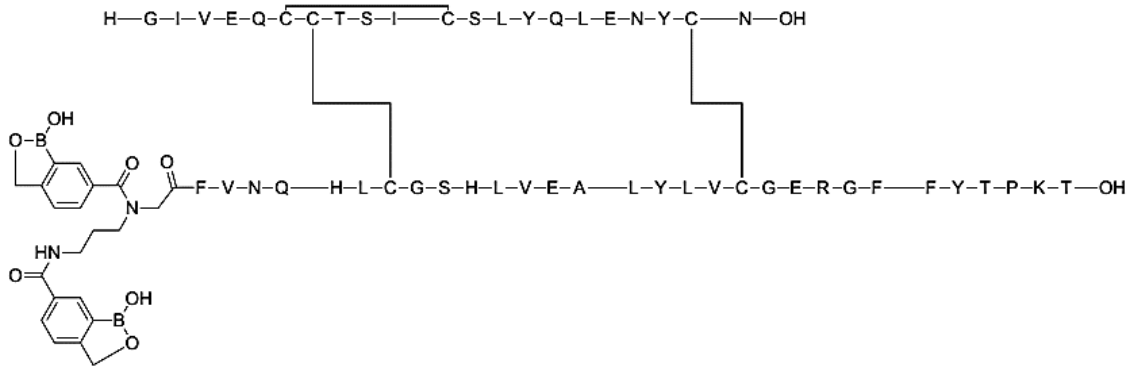
Ejemplo 325:



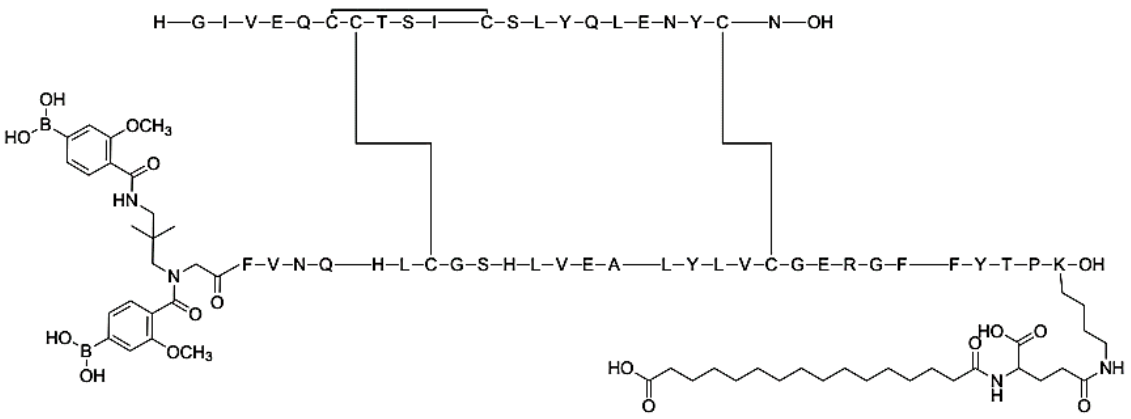
Ejemplo 326:



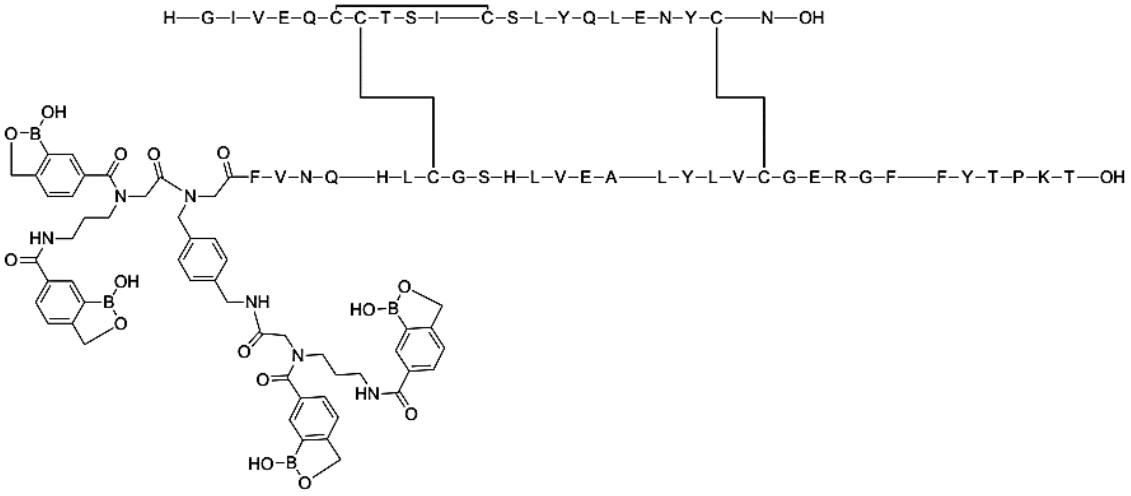
Ejemplo 327:



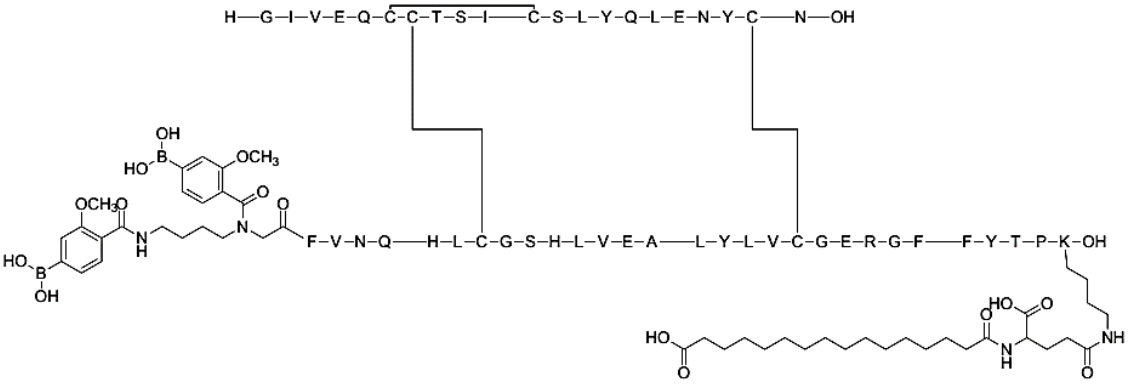
Ejemplo 328:



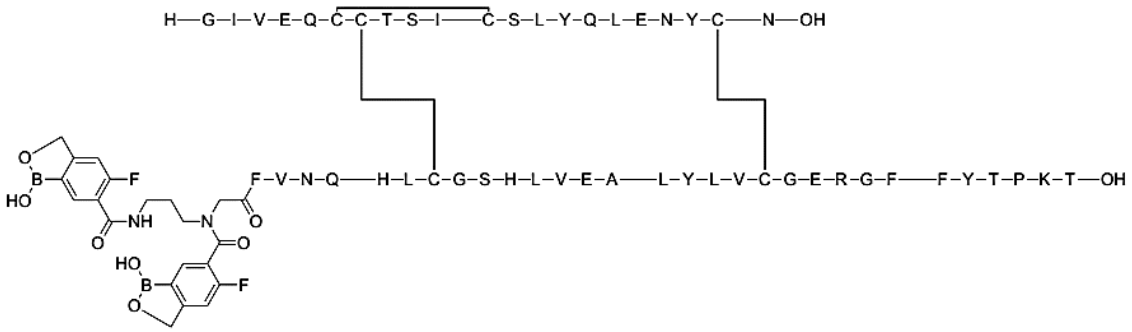
Ejemplo 329:



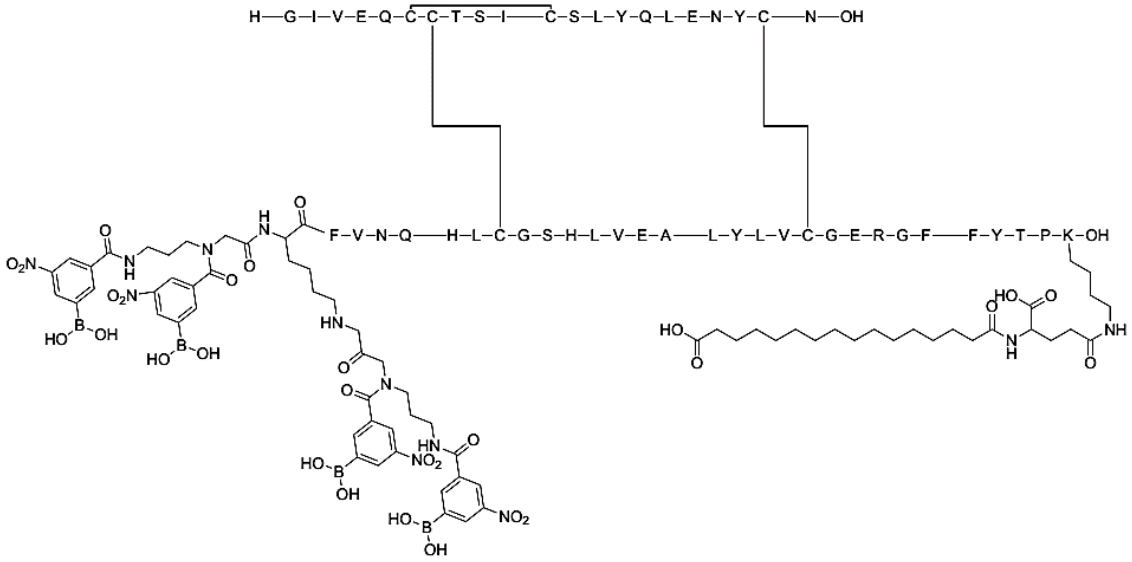
Ejemplo 330:



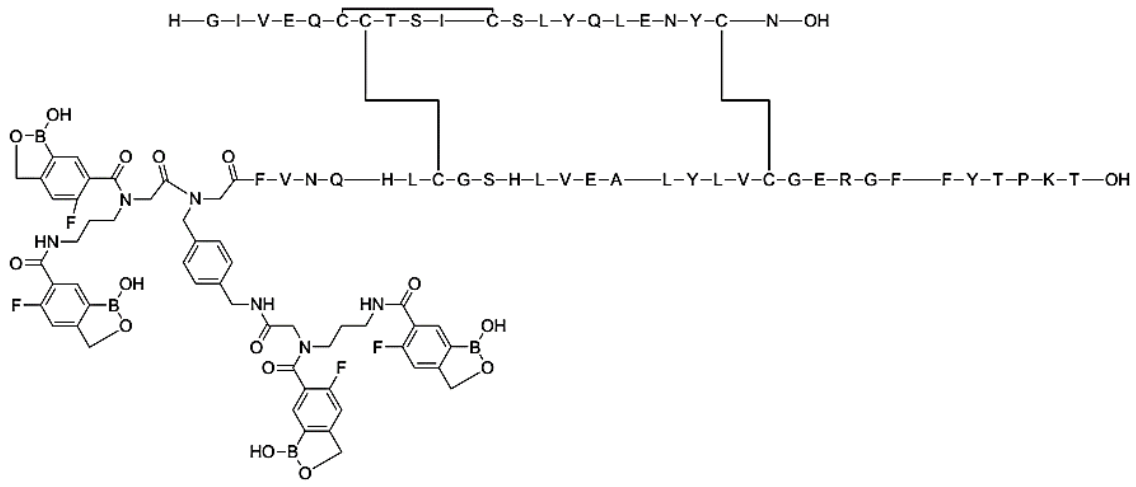
Ejemplo 331:



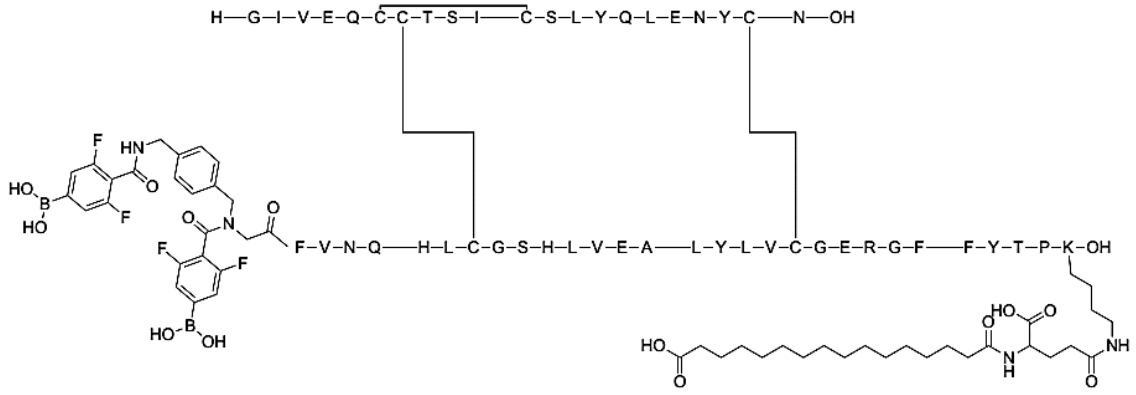
Ejemplo 332:



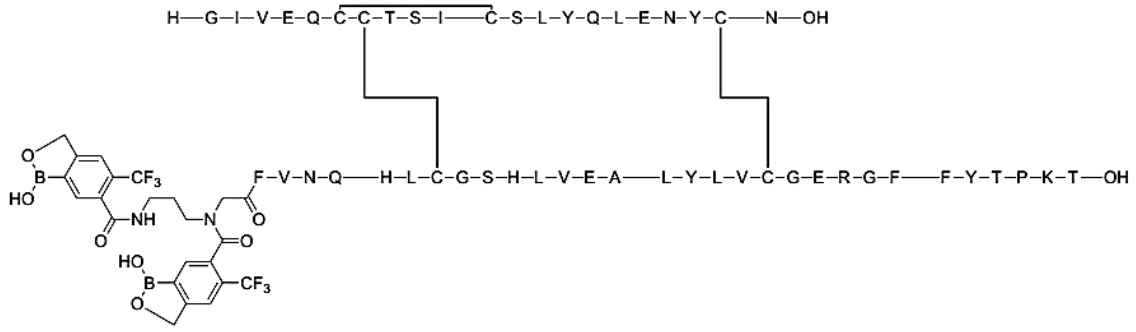
Ejemplo 333:



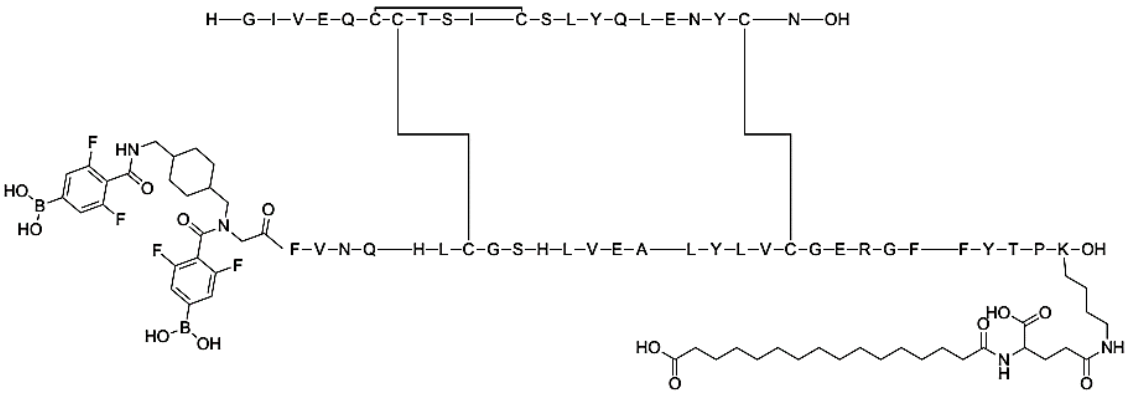
Ejemplo 334:



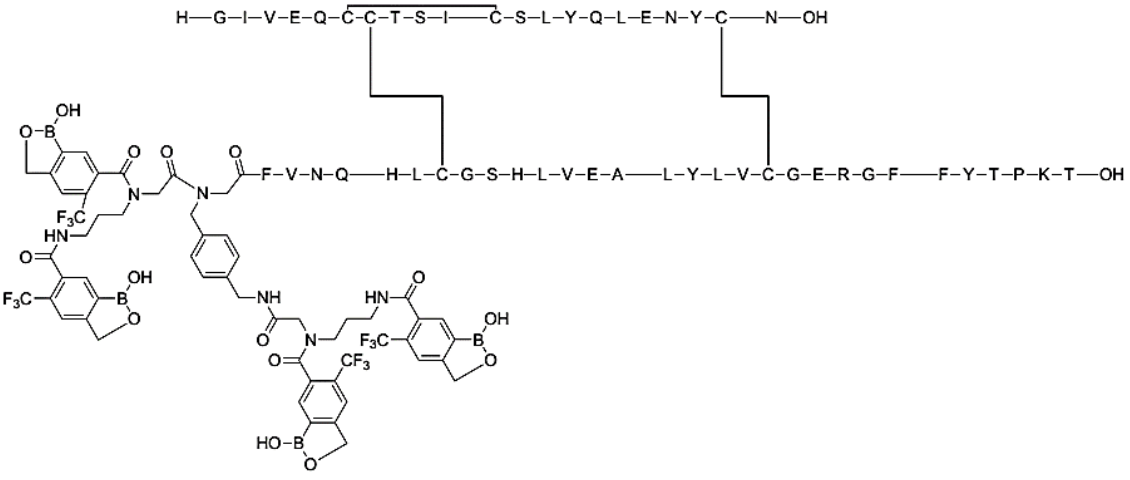
Ejemplo 335:



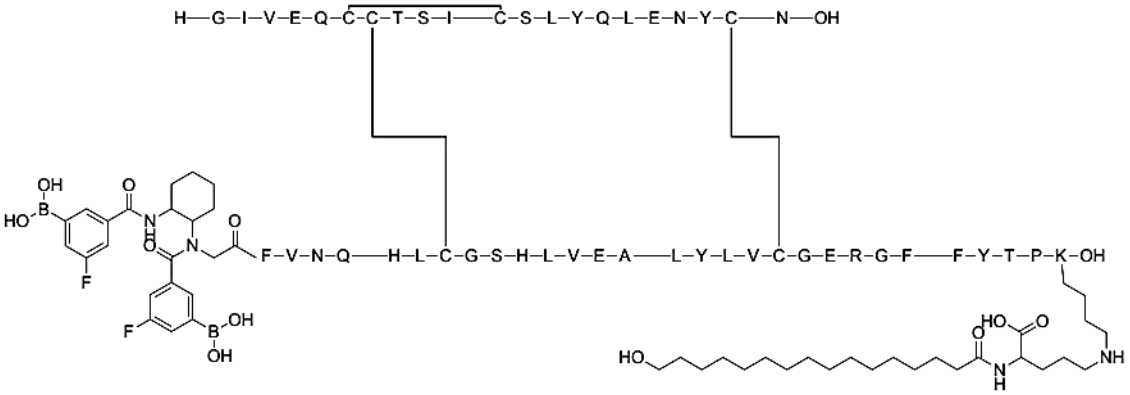
Ejemplo 336:



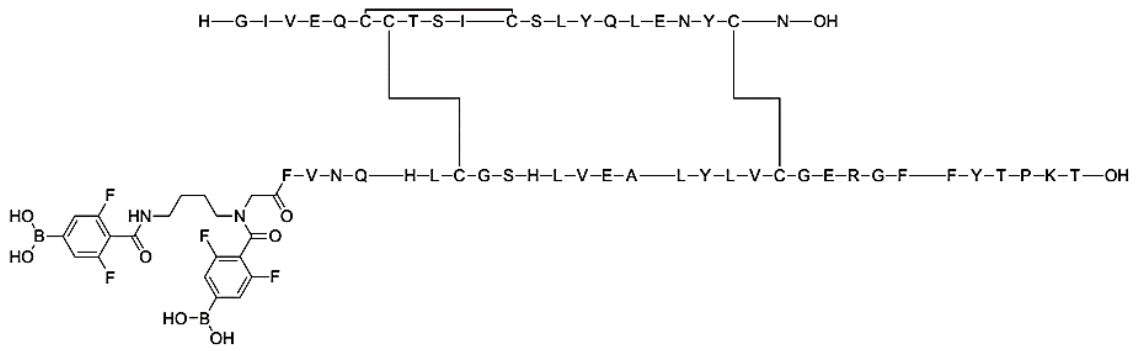
Ejemplo 337:



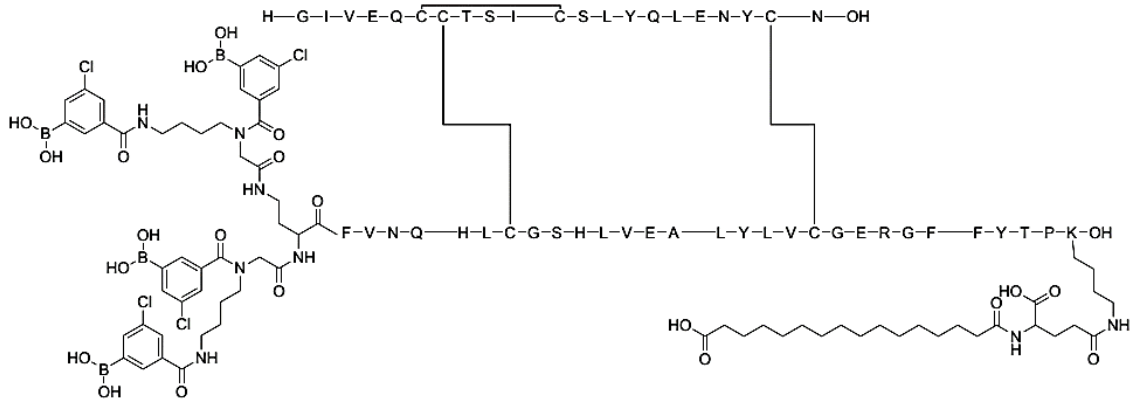
Ejemplo 338:



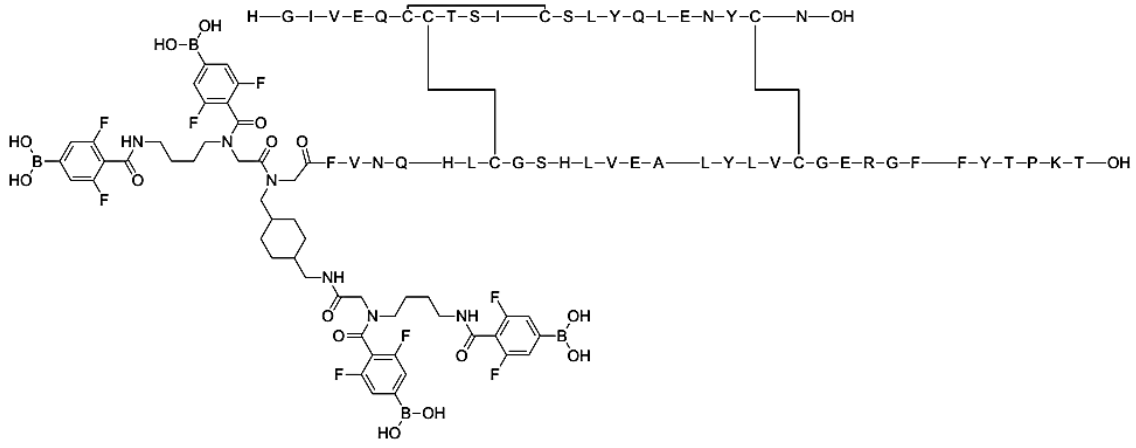
Ejemplo 339:



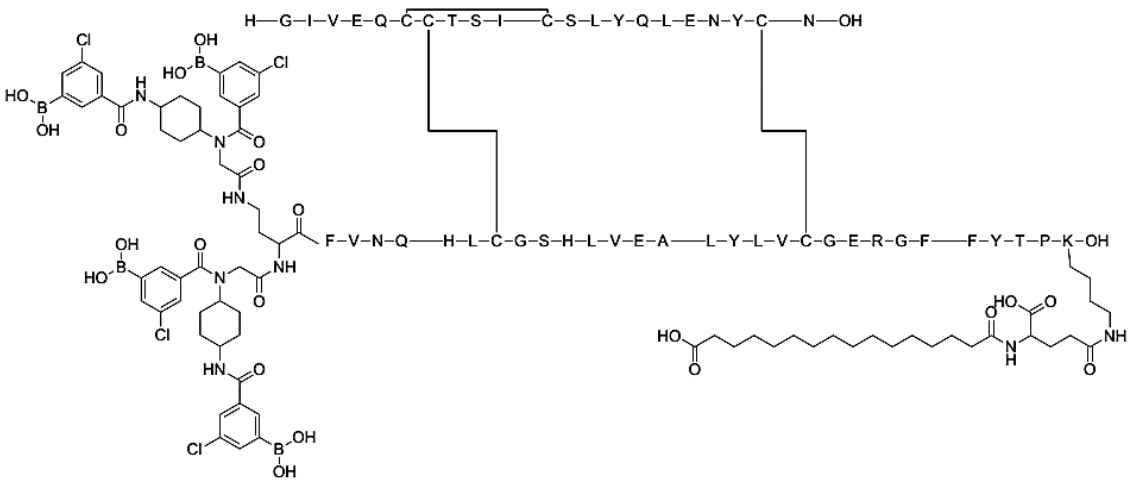
Ejemplo 340:



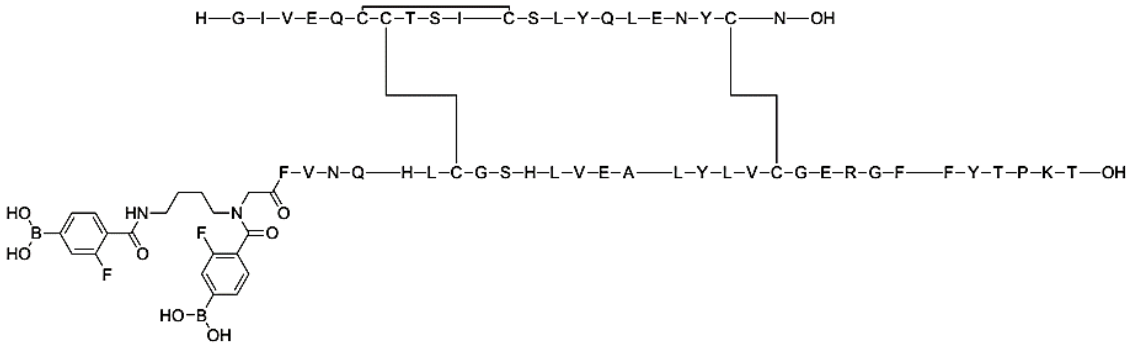
Ejemplo 341:



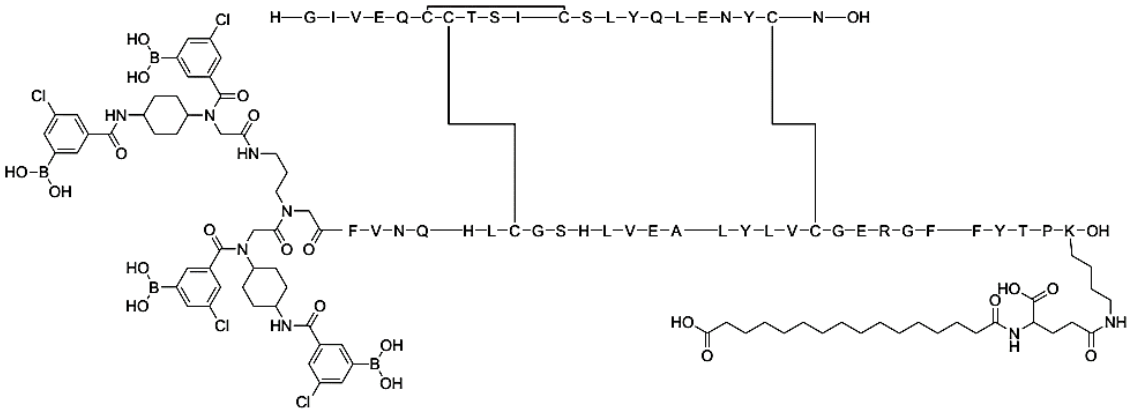
Ejemplo 342:



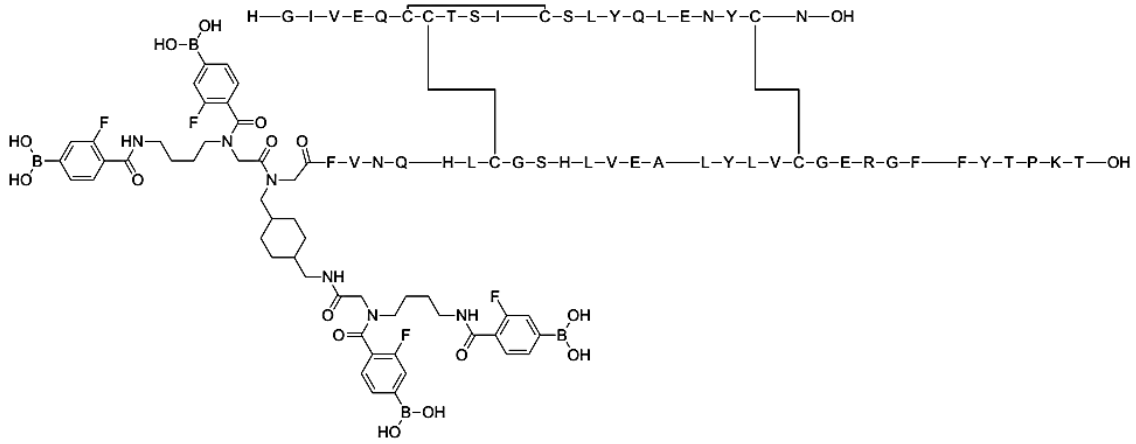
Ejemplo 343:



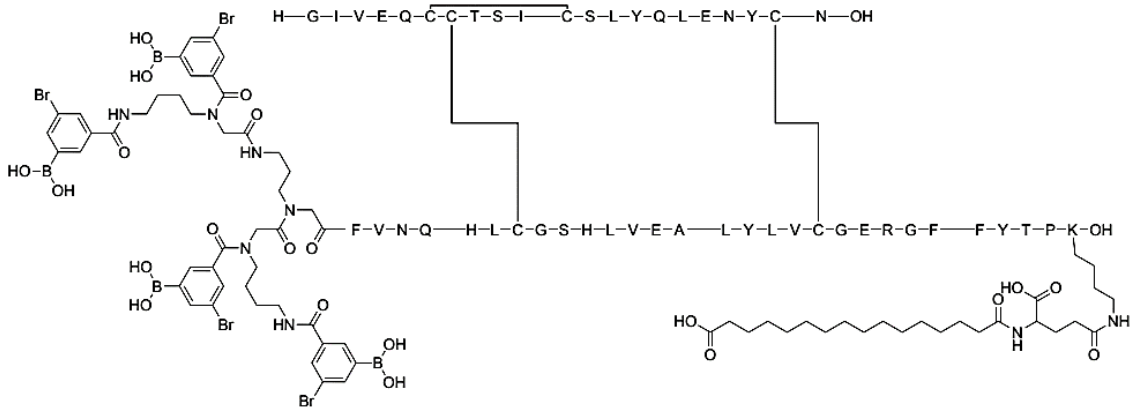
Ejemplo 344:



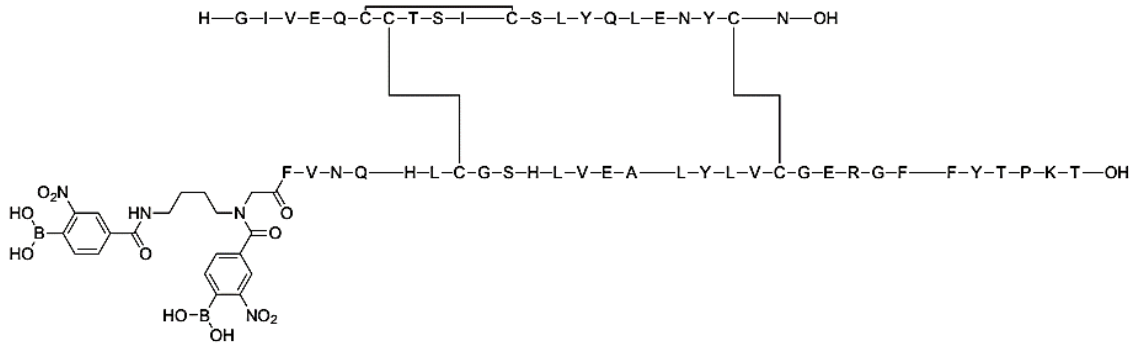
Ejemplo 345:



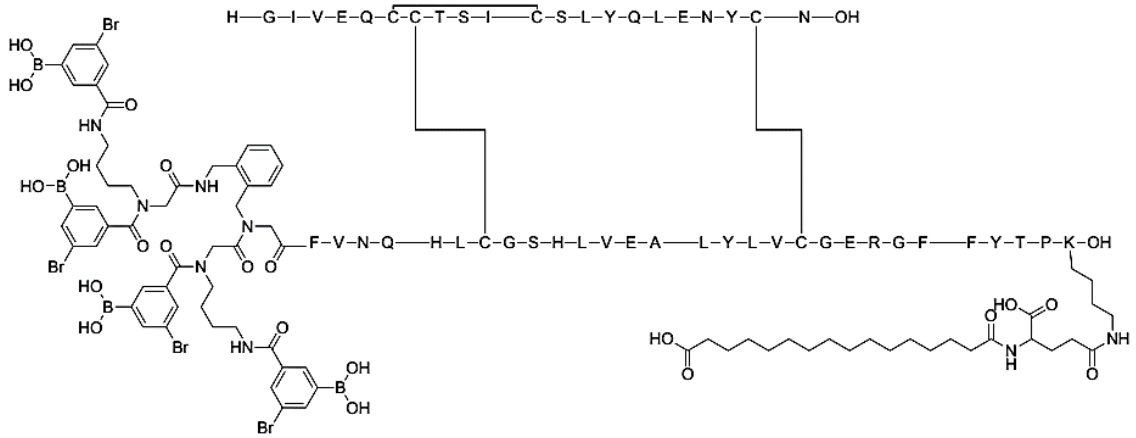
Ejemplo 346:



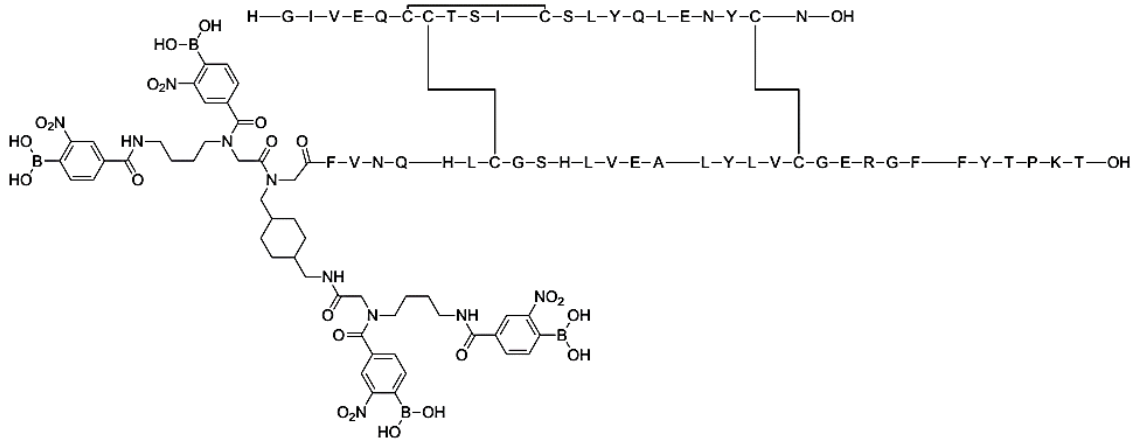
Ejemplo 347:



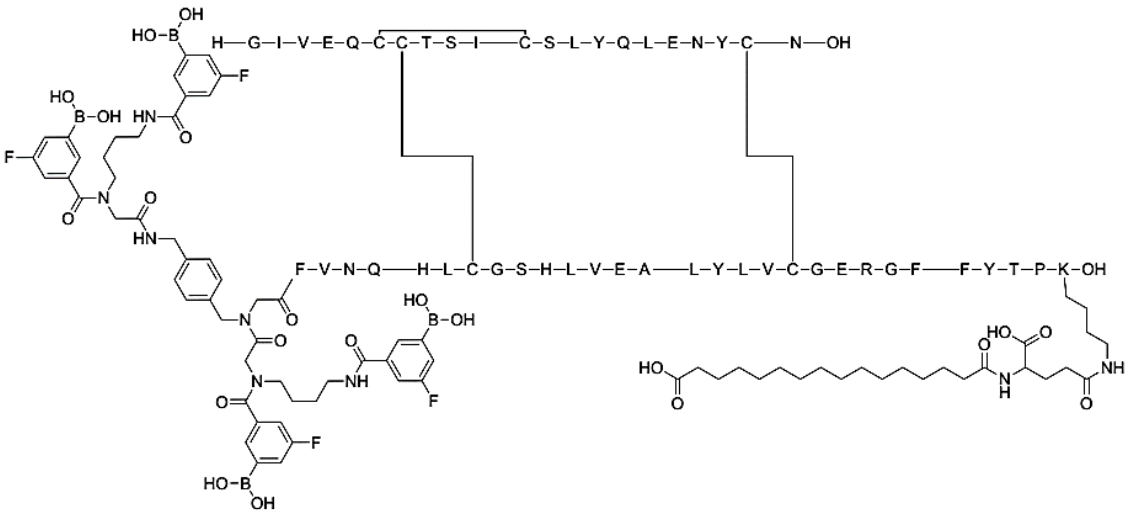
Ejemplo 348:



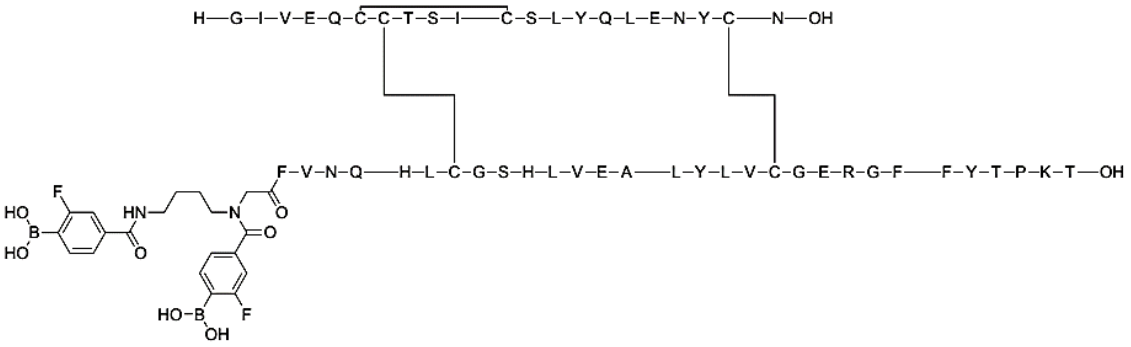
Ejemplo 349:



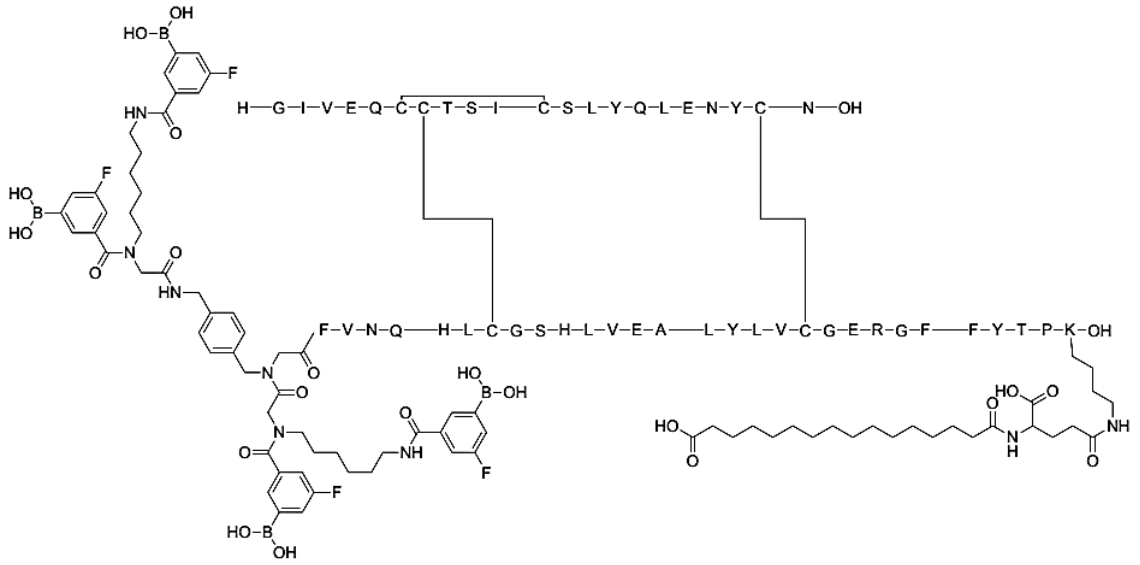
Ejemplo 350:



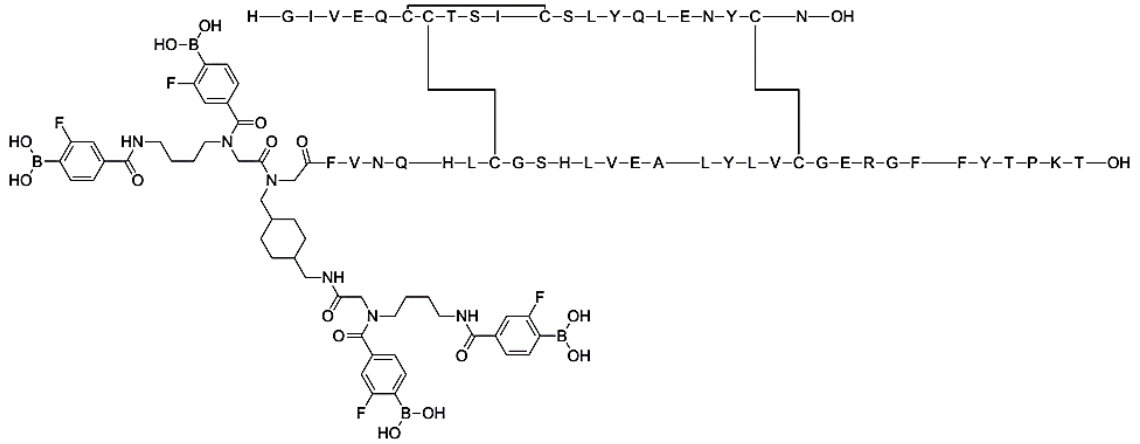
Ejemplo 351:



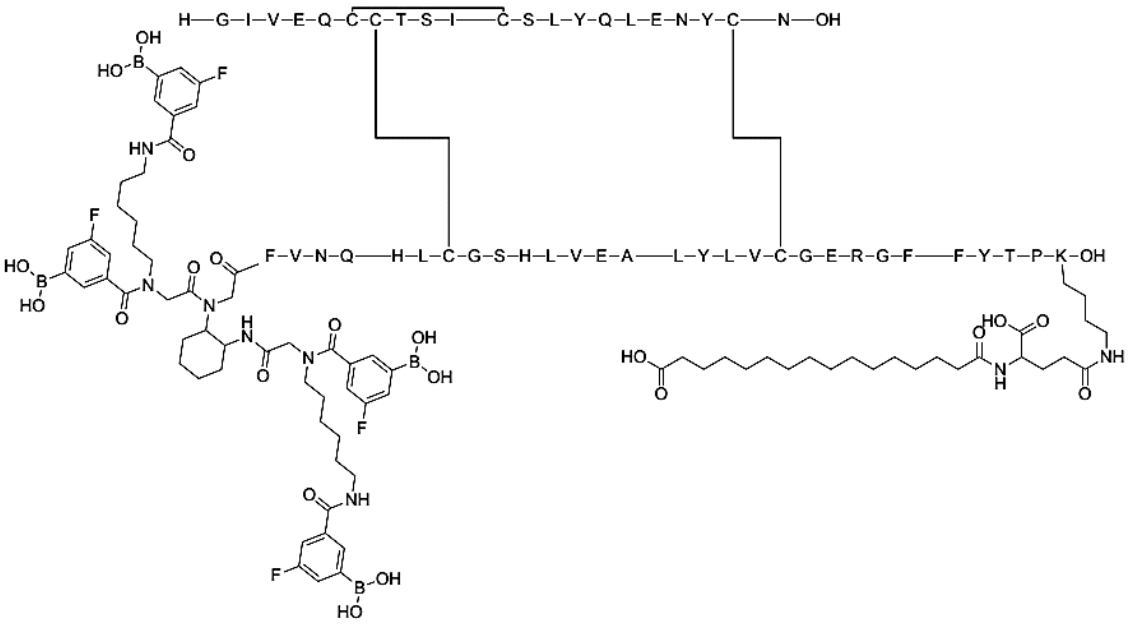
Ejemplo 352:



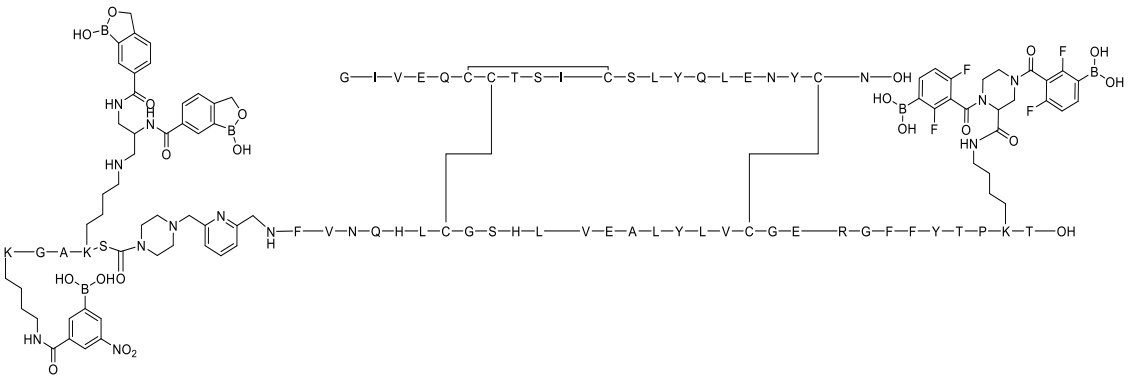
Ejemplo 353:



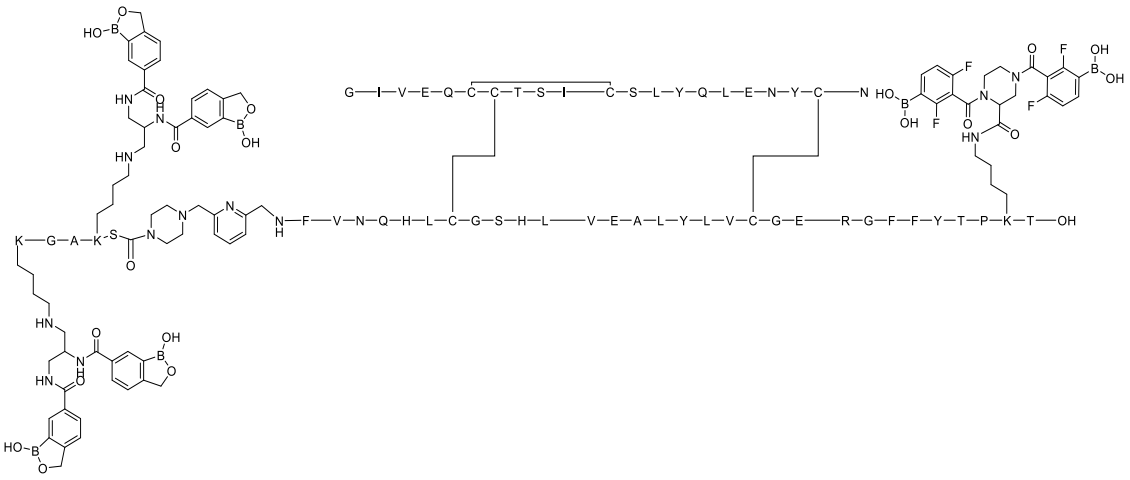
Ejemplo 354:



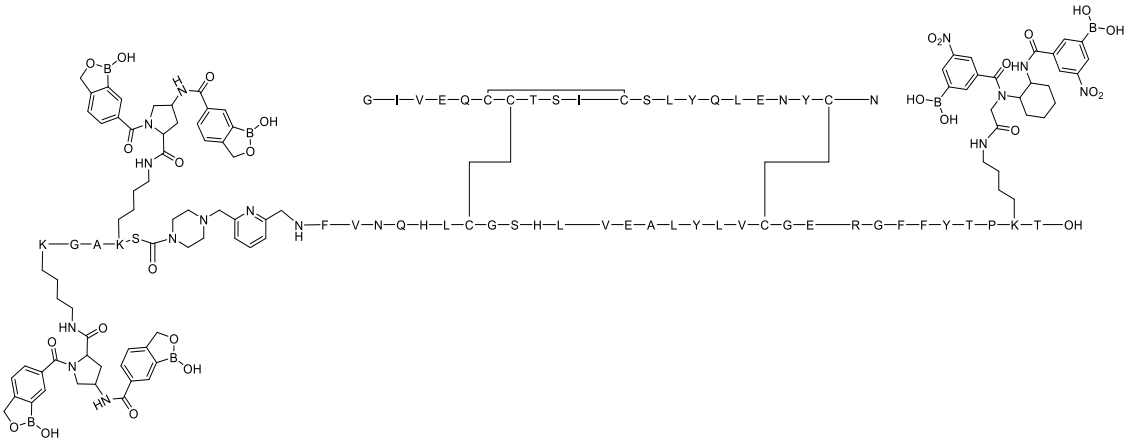
Ejemplo 355:



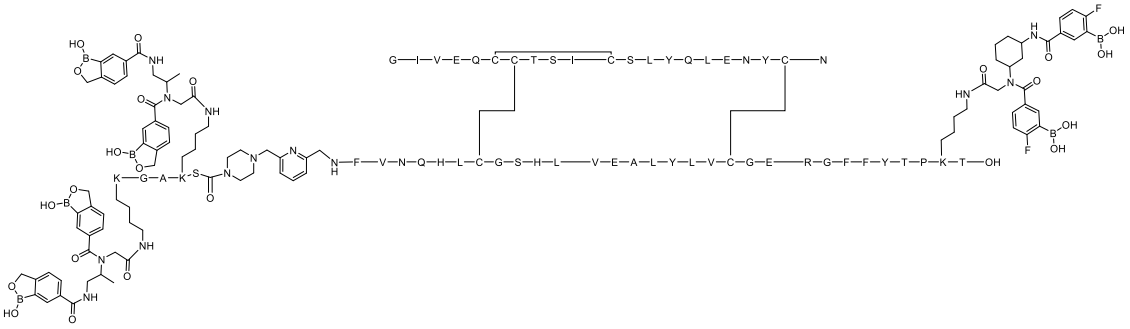
Ejemplo 356:



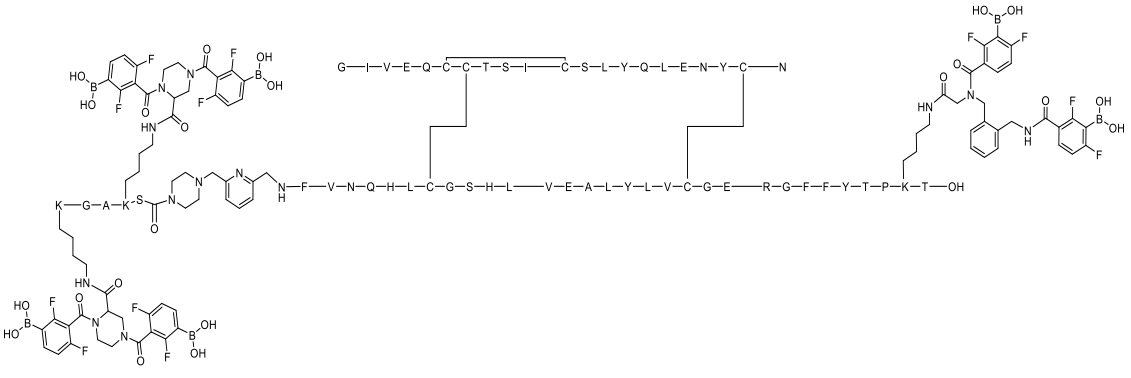
Ejemplo 357:



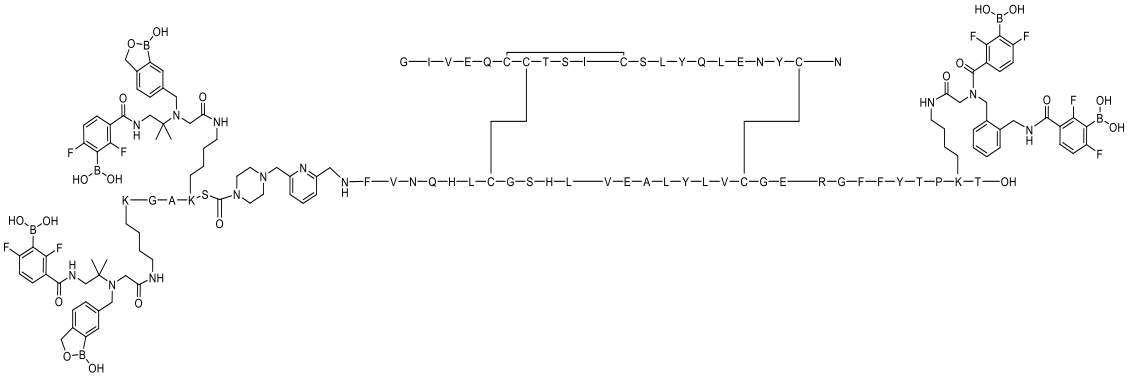
Ejemplo 358:



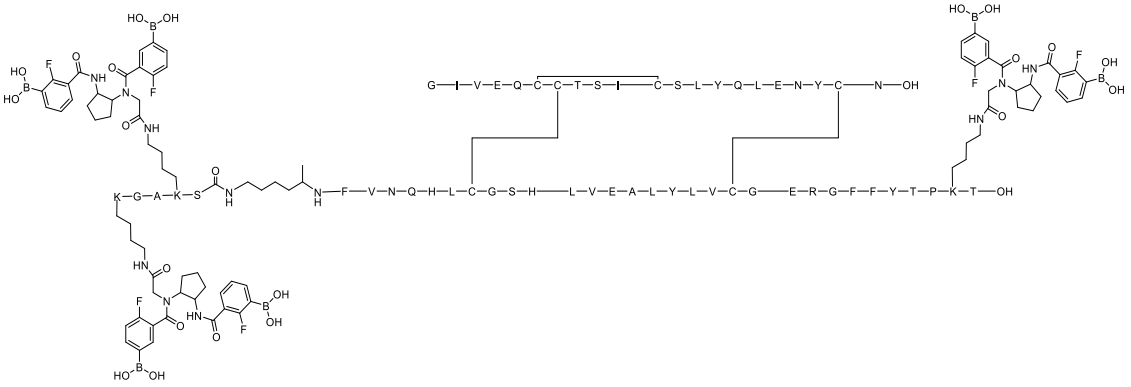
Ejemplo 359:



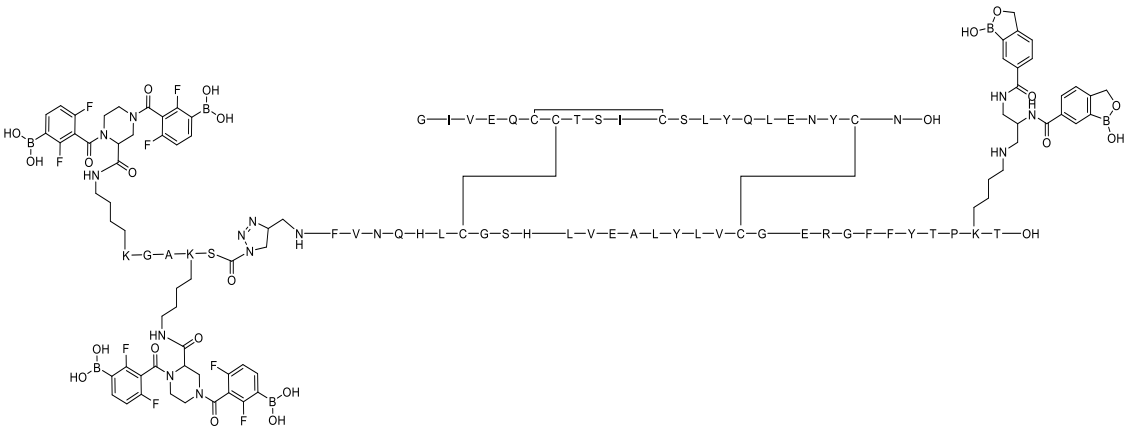
Ejemplo 360:



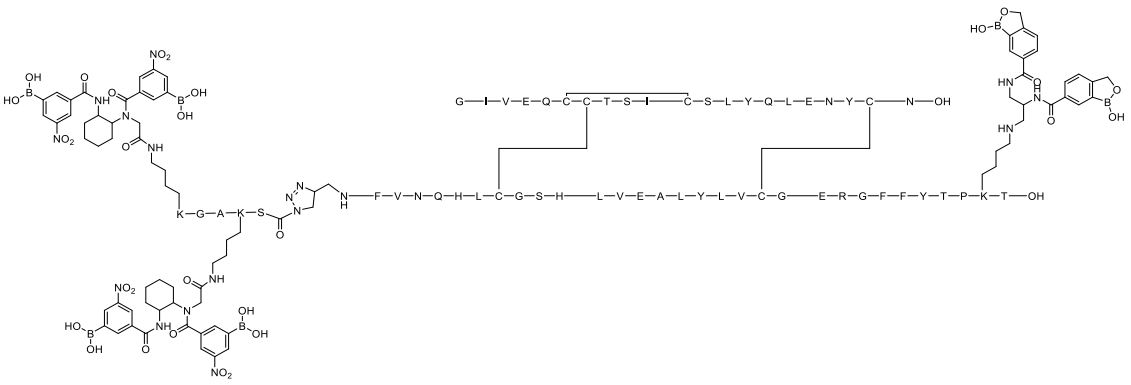
Ejemplo 361:



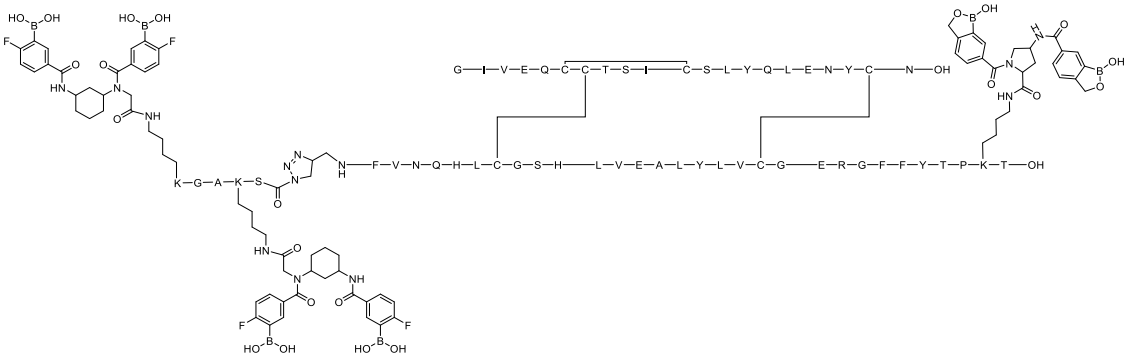
Ejemplo 362:



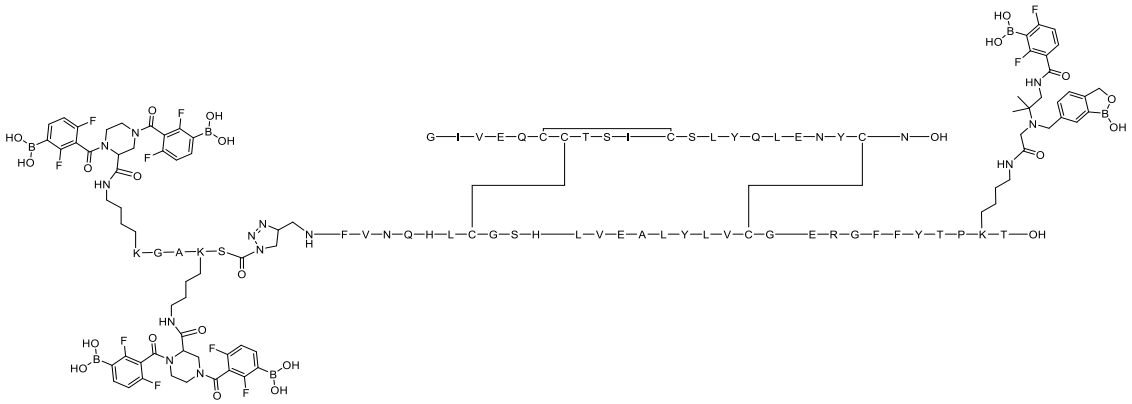
Ejemplo 363:



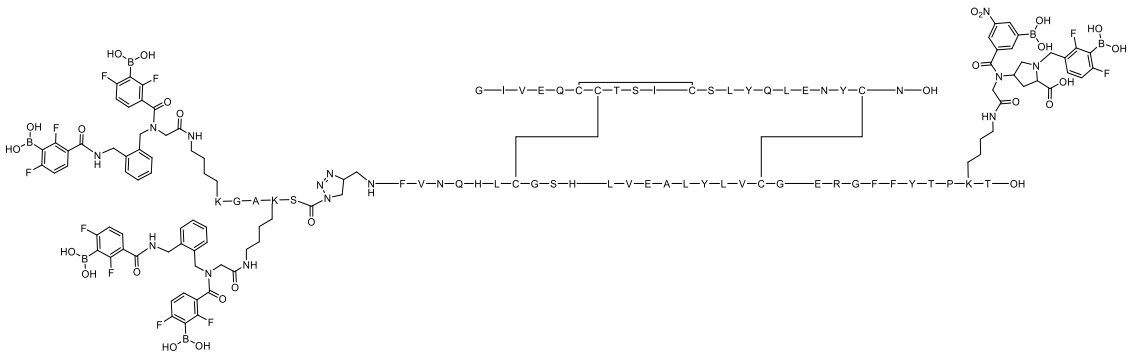
Ejemplo 364:



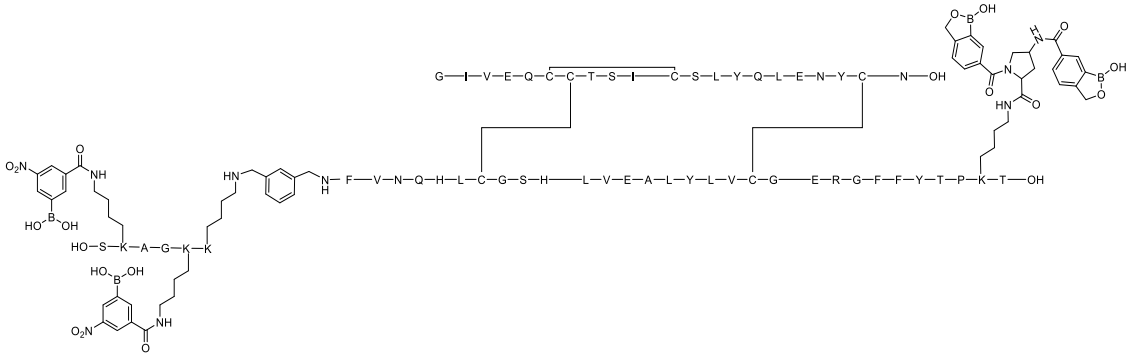
Ejemplo 365:



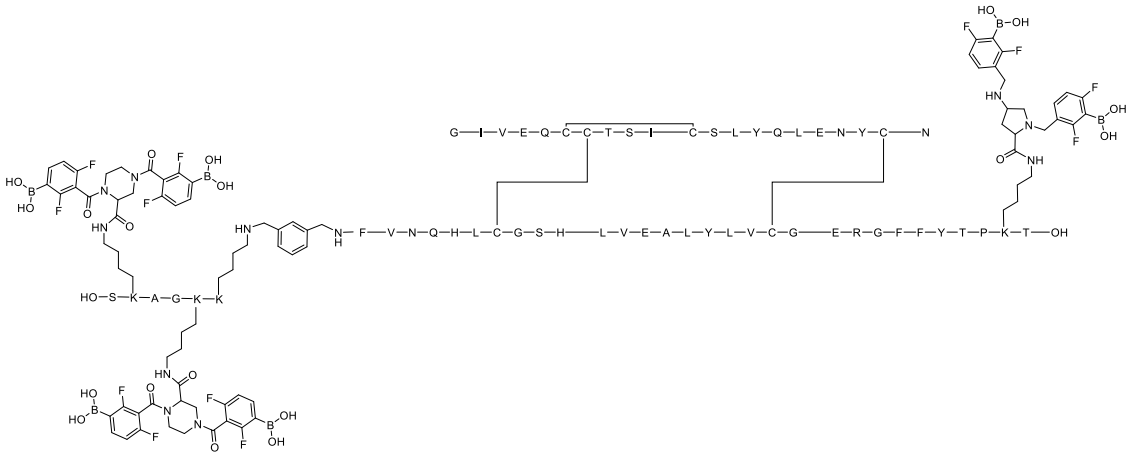
Ejemplo 366:



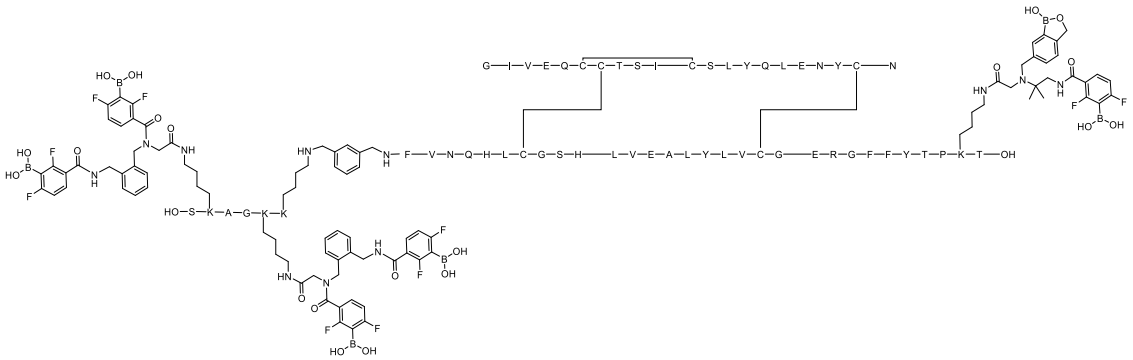
Ejemplo 367:



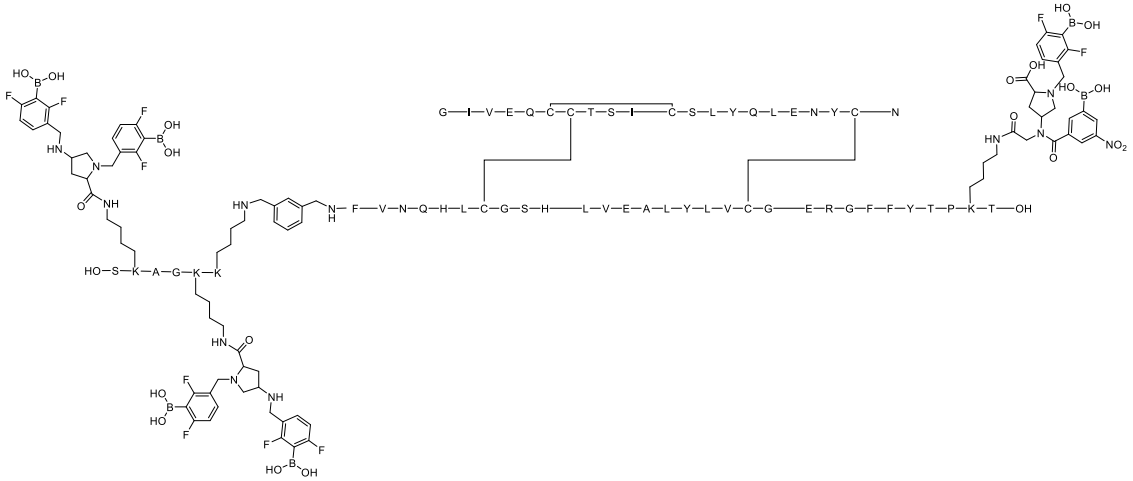
Ejemplo 368:



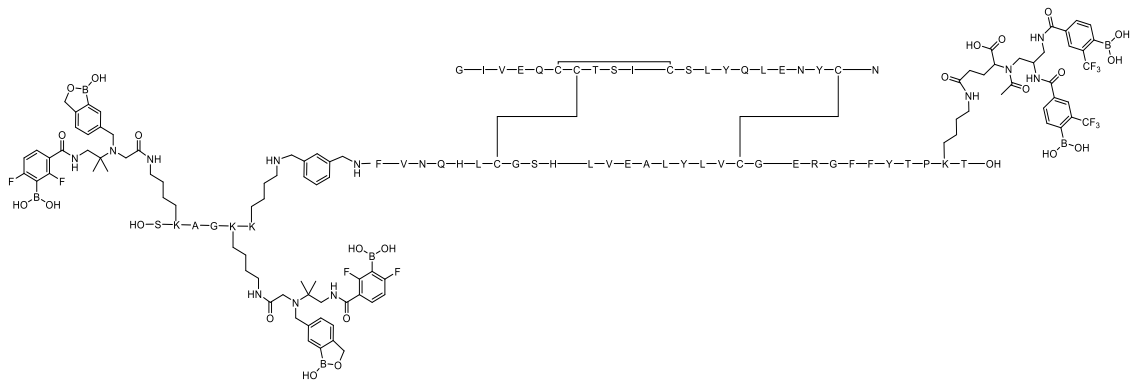
Ejemplo 369:



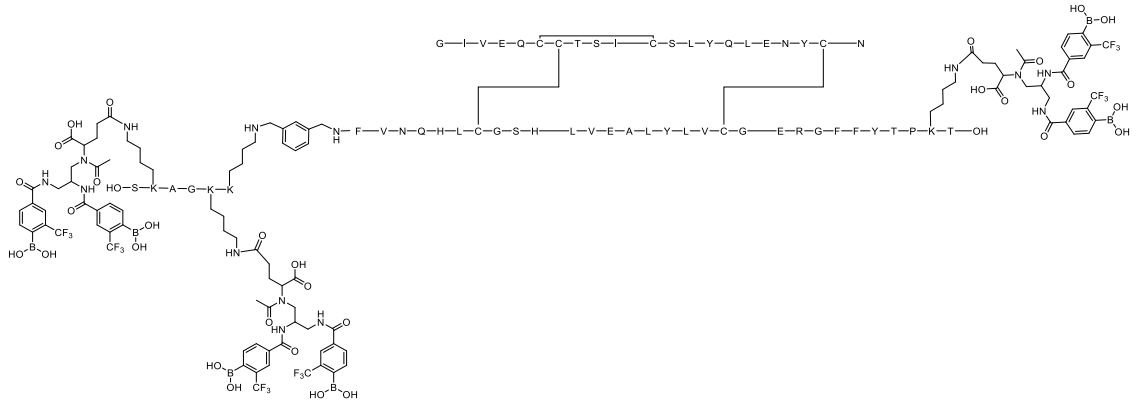
Ejemplo 370:



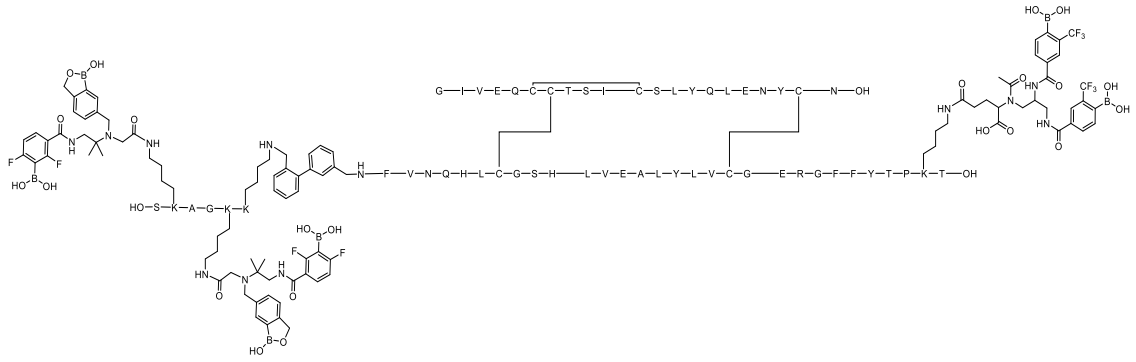
Ejemplo 371:



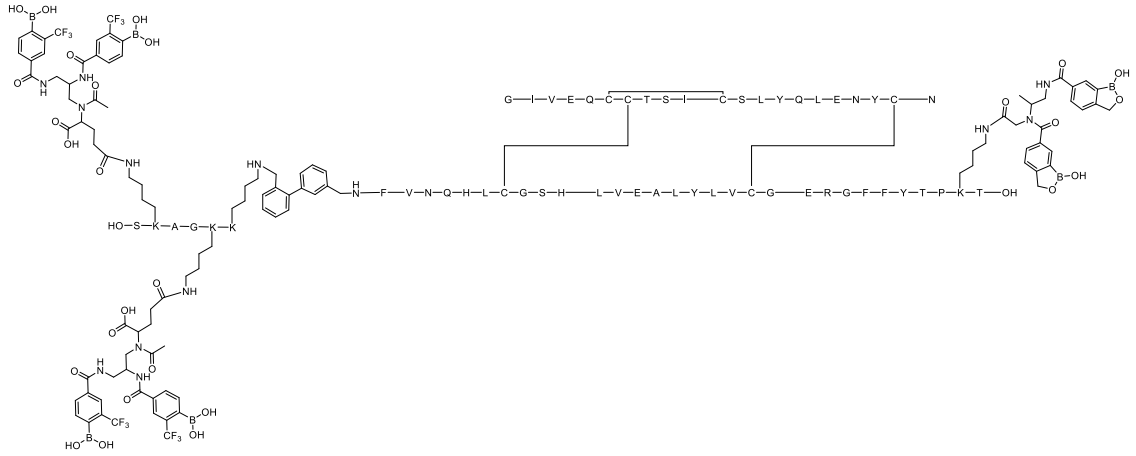
Ejemplo 372:



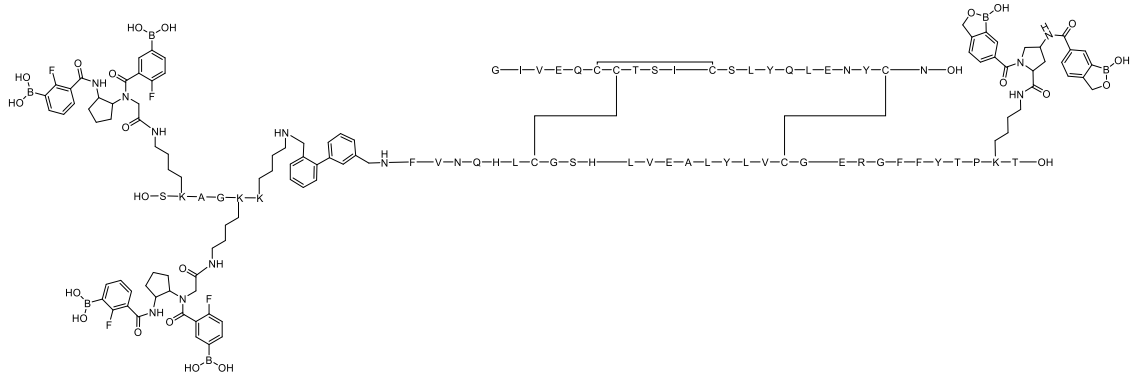
Ejemplo 373:



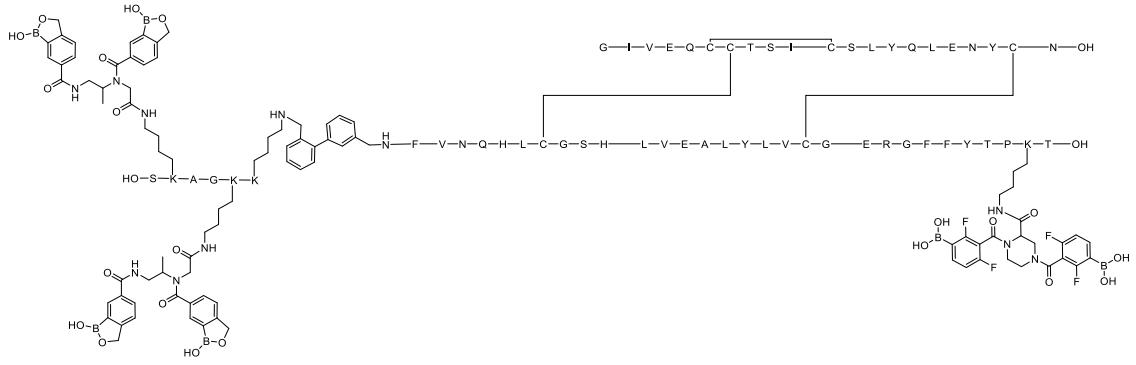
Ejemplo 374:



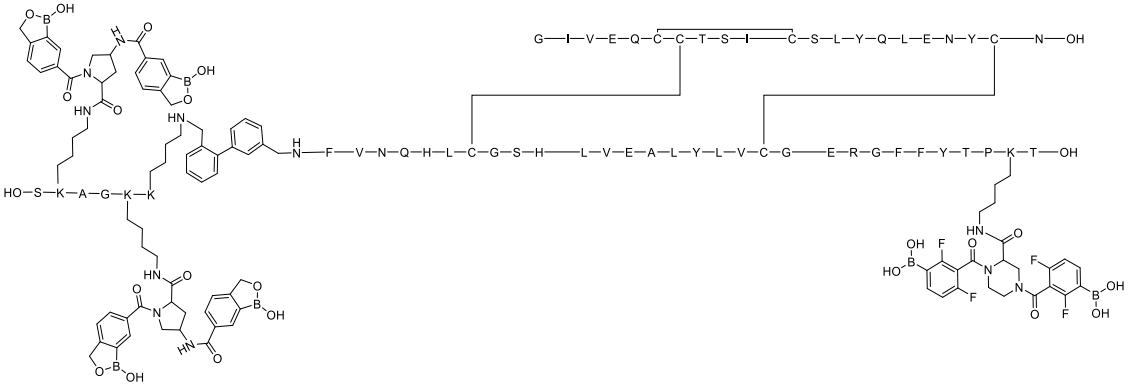
Ejemplo 375:



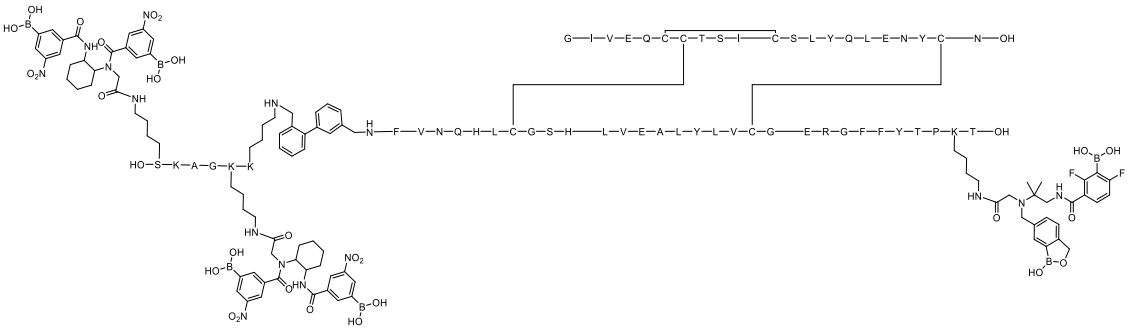
Ejemplo 376:



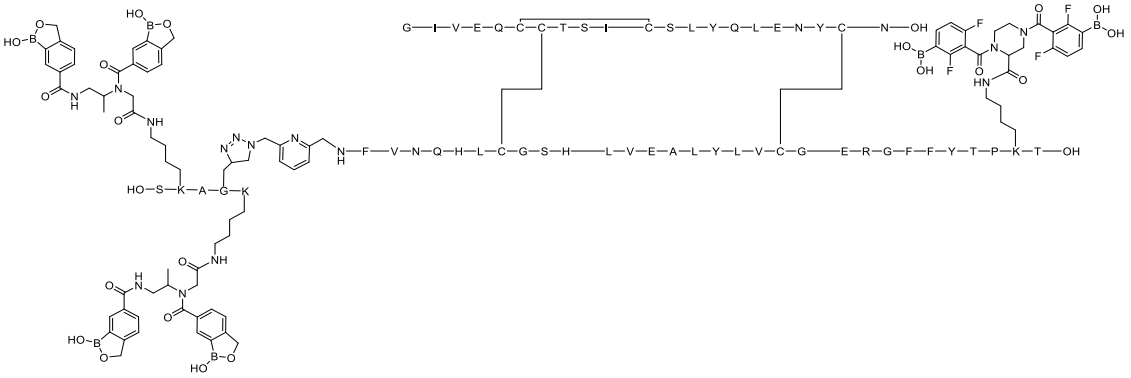
Ejemplo 377:



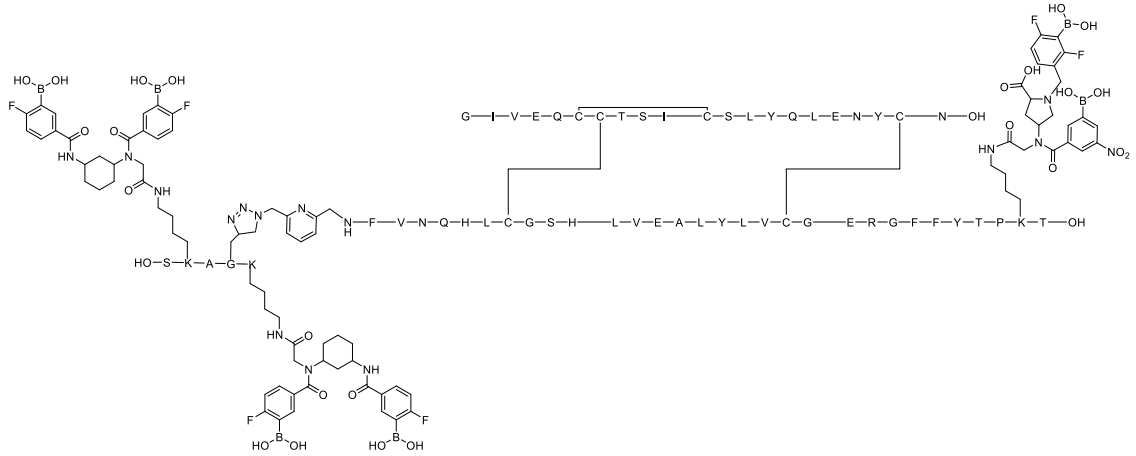
Ejemplo 378:



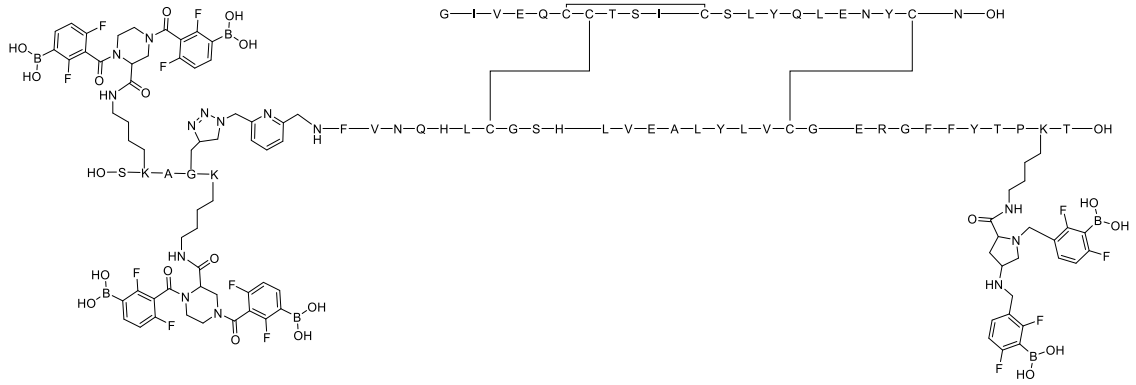
Ejemplo 379:



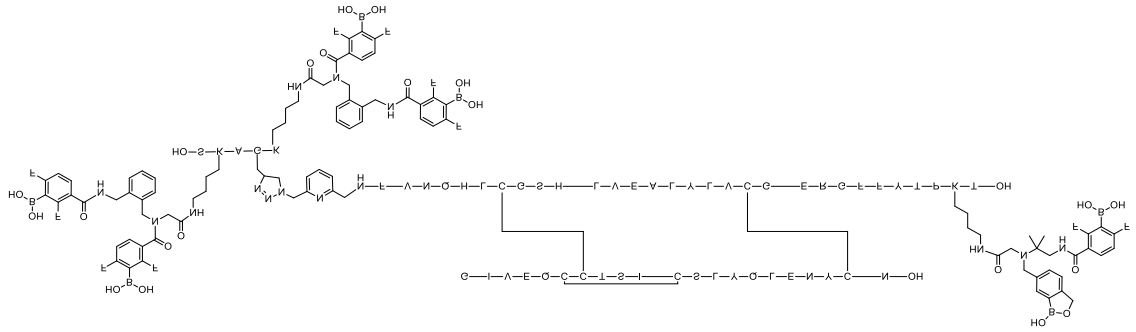
Ejemplo 380:



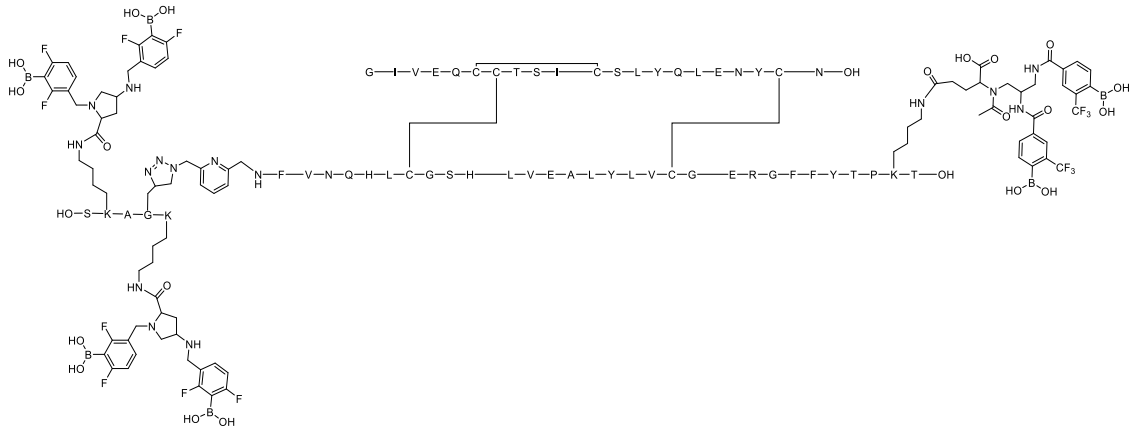
Ejemplo 381:



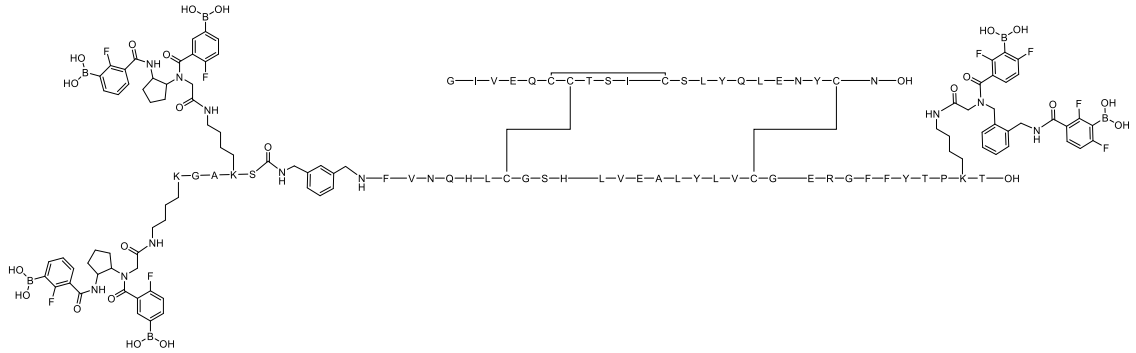
Ejemplo 382:



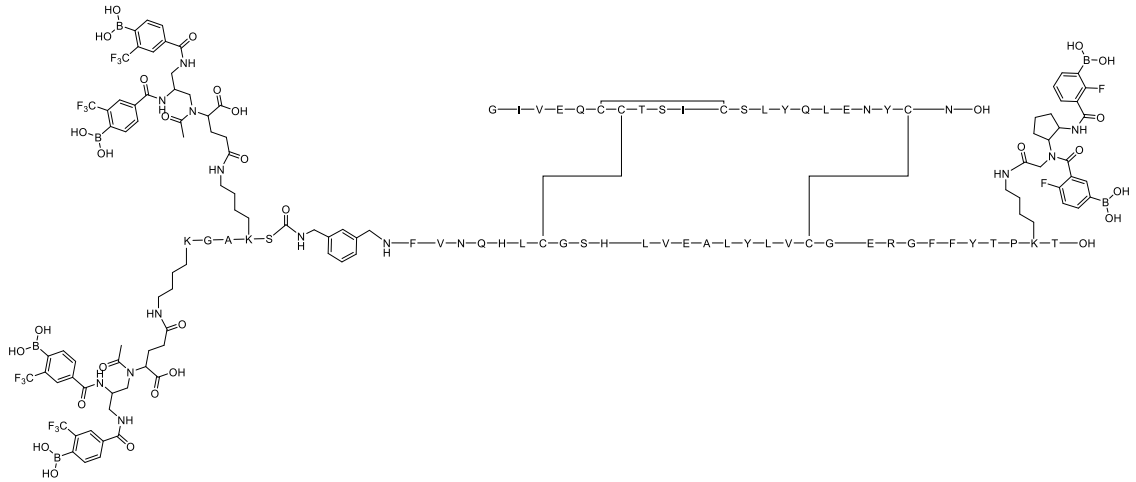
Ejemplo 383:



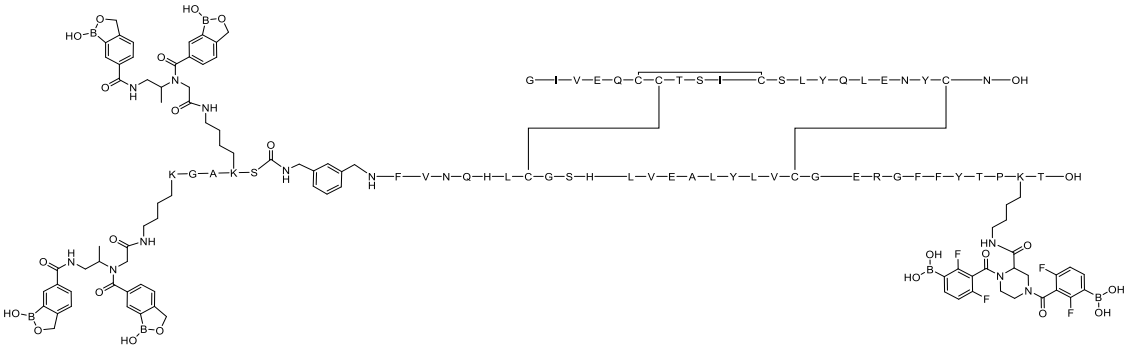
Ejemplo 384:



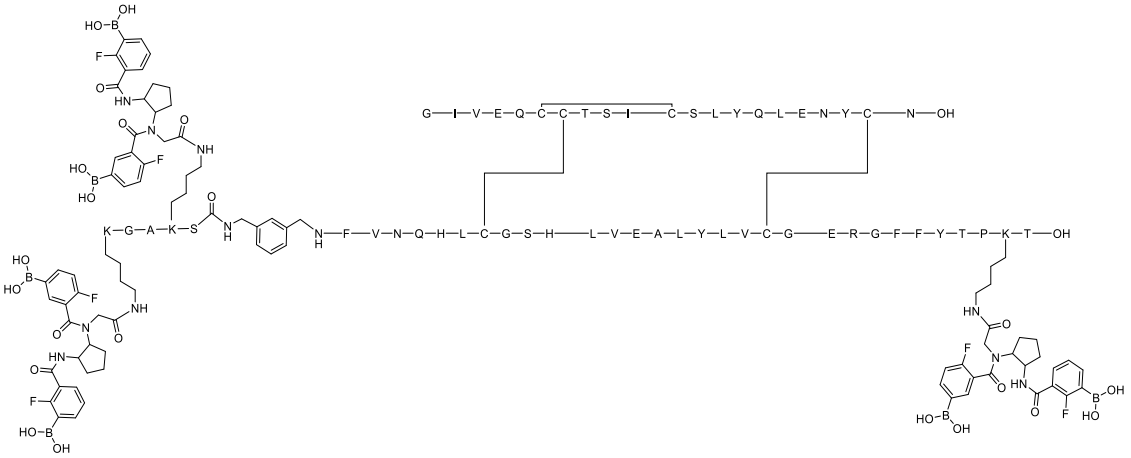
Ejemplo 385:



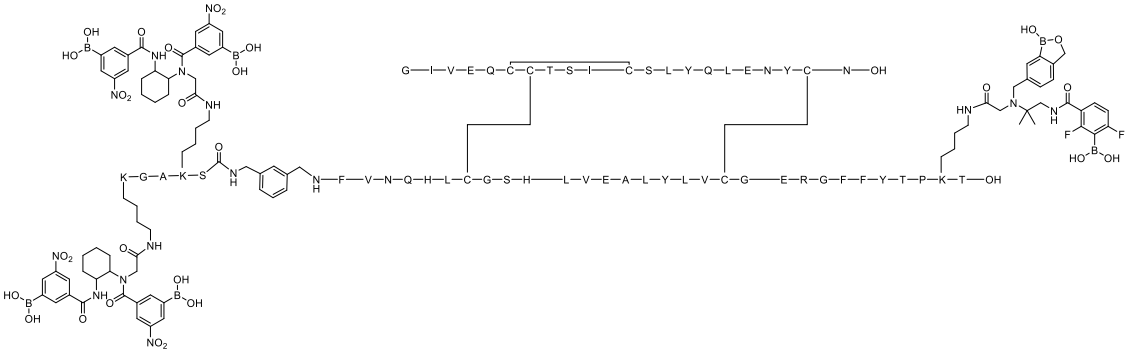
Ejemplo 386:



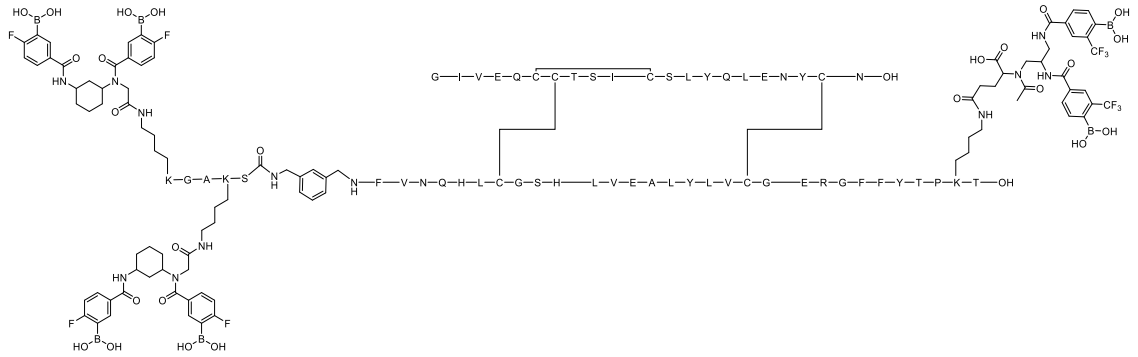
Ejemplo 387:



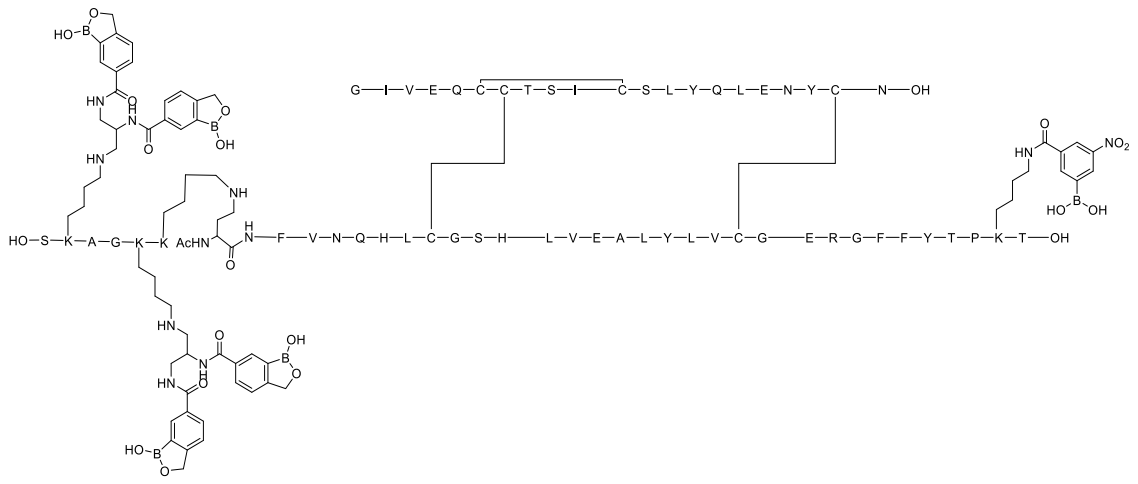
Ejemplo 388:



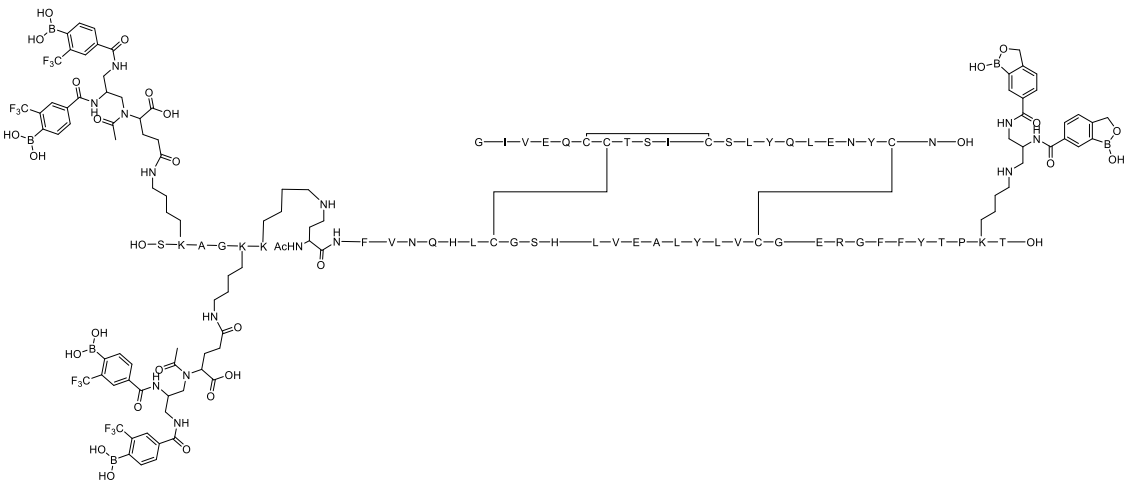
Ejemplo 389:



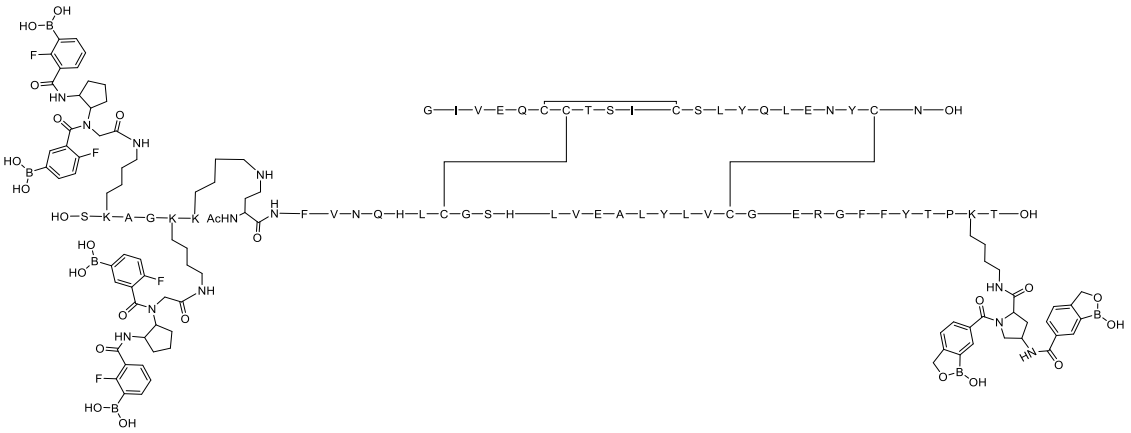
Ejemplo 390:



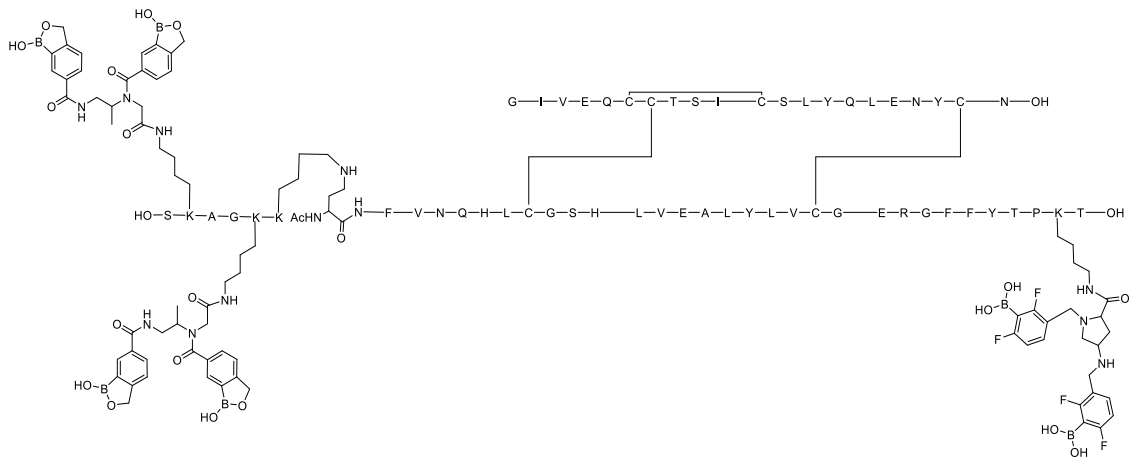
Ejemplo 391:



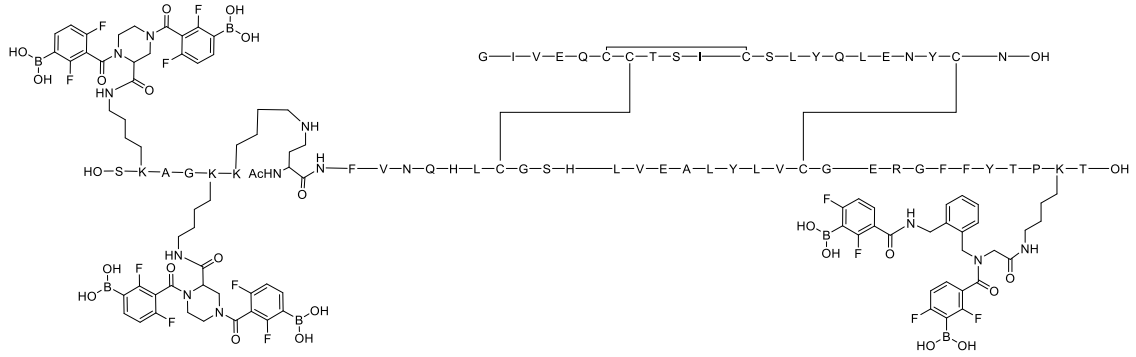
Ejemplo 392:



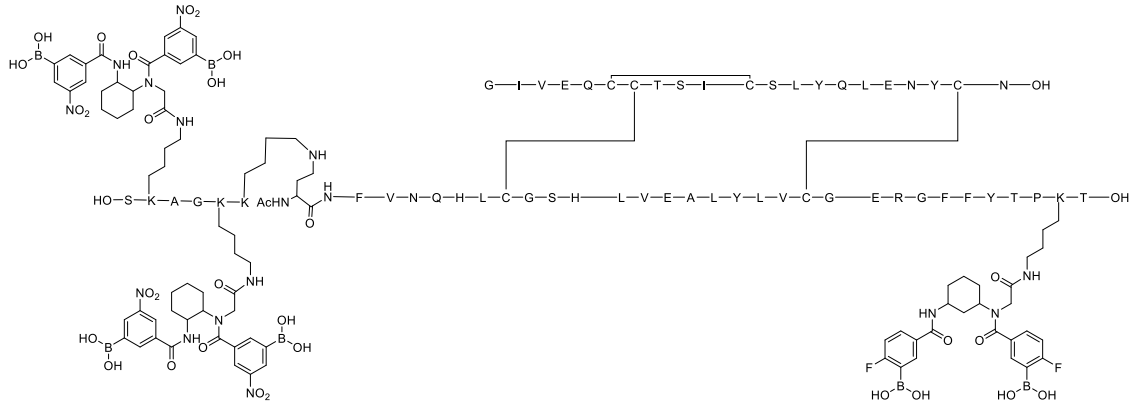
Ejemplo 393:



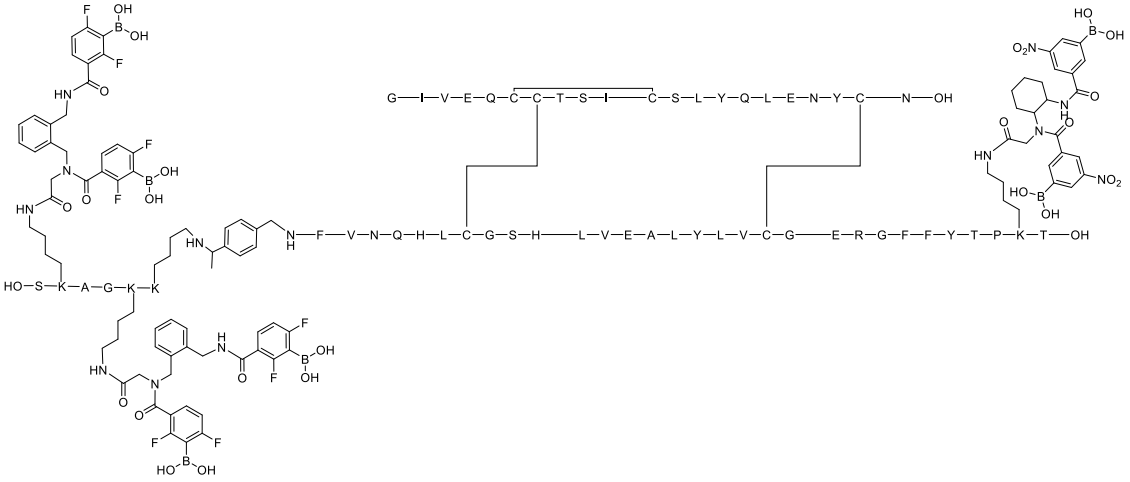
Ejemplo 394



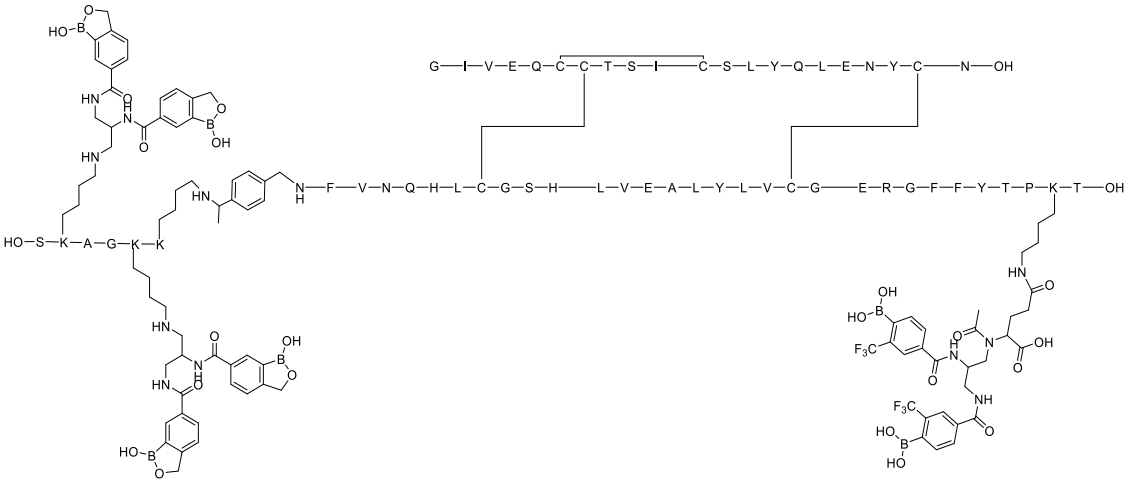
Ejemplo 395:



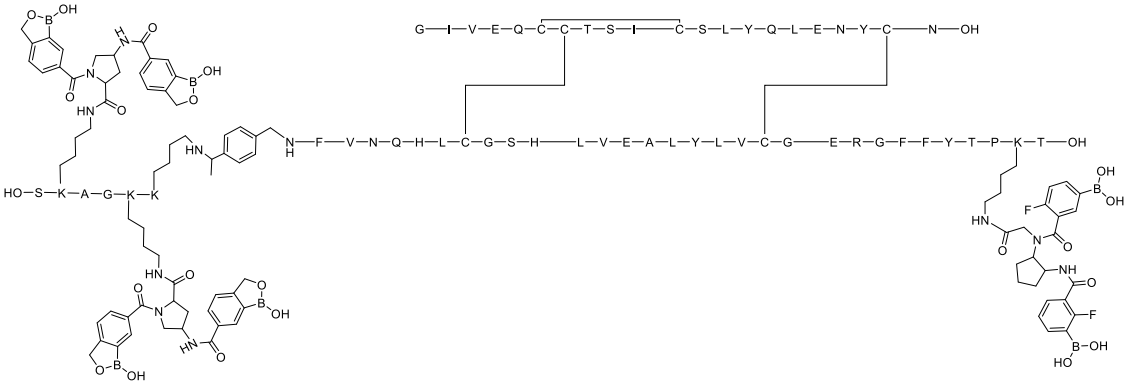
Ejemplo 396:



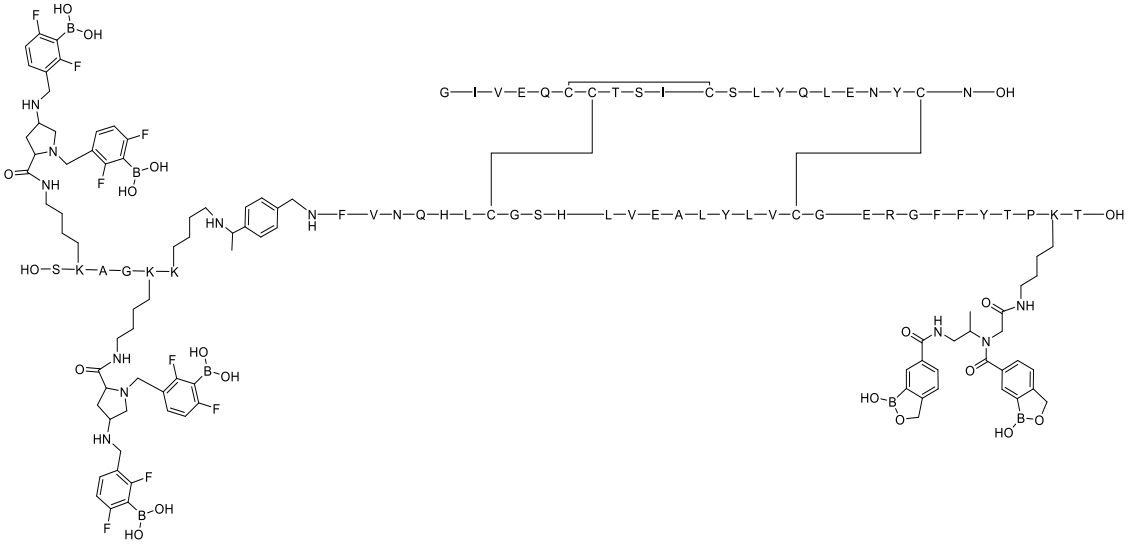
Ejemplo 397:



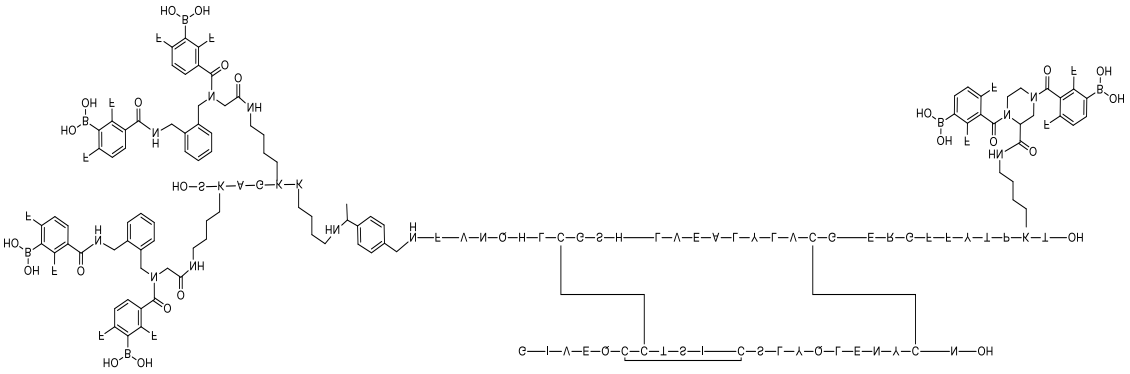
Ejemplo 398:



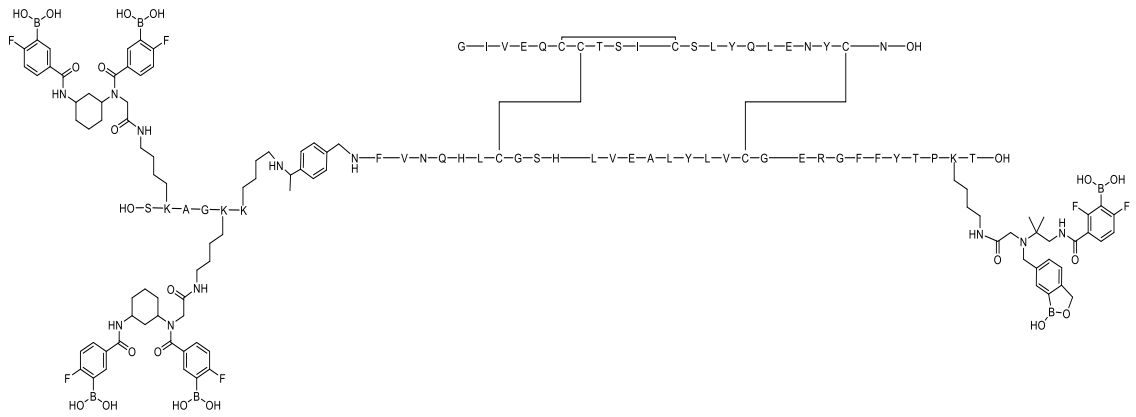
Ejemplo 399:



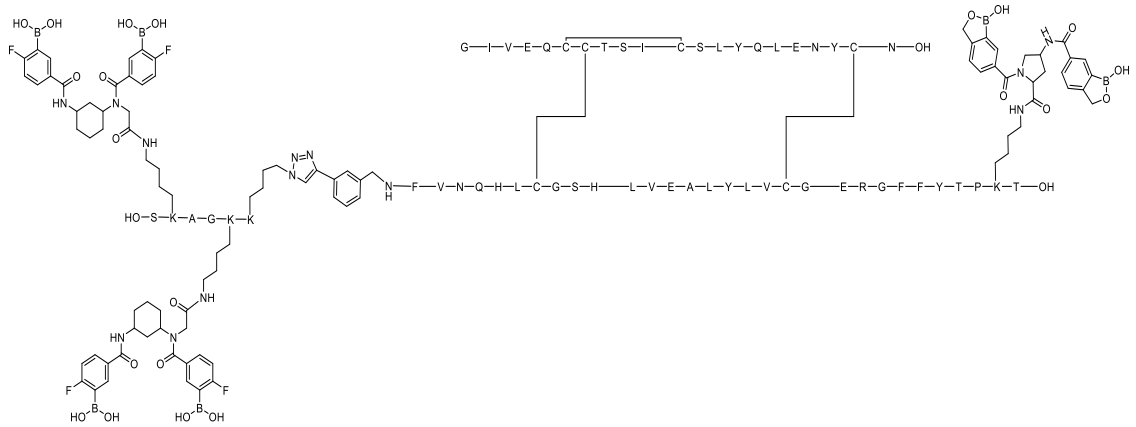
Ejemplo 400:



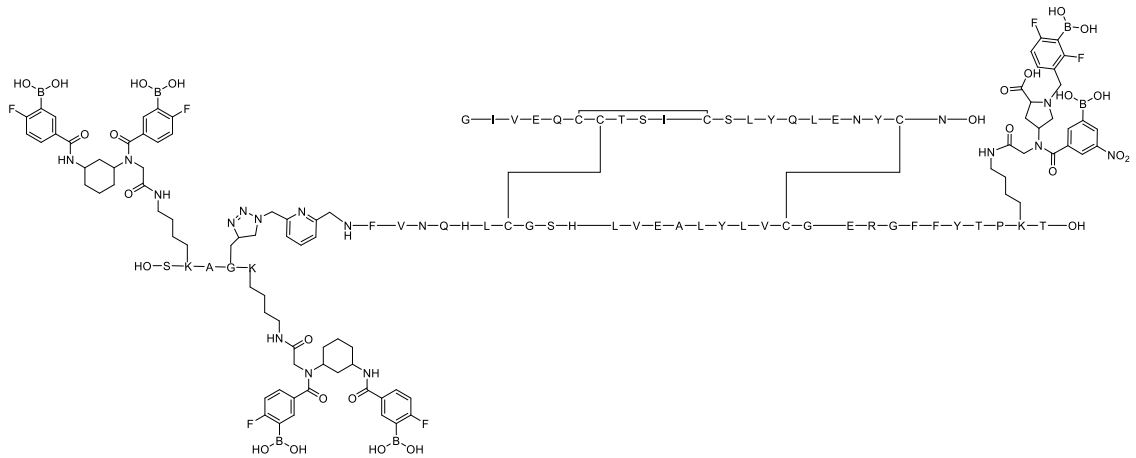
Ejemplo 401:



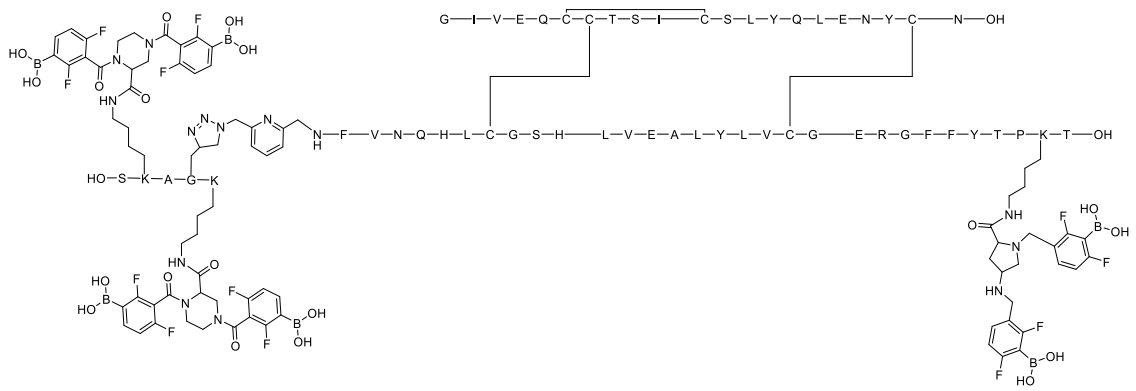
Ejemplo 402:



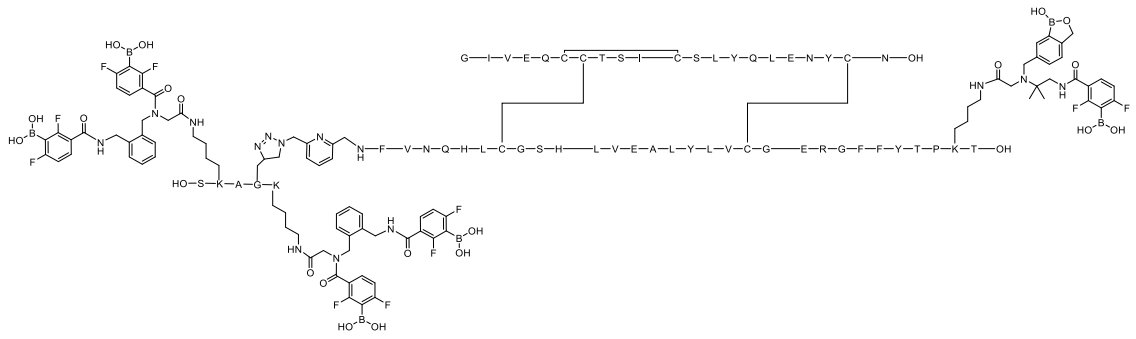
Ejemplo 403:



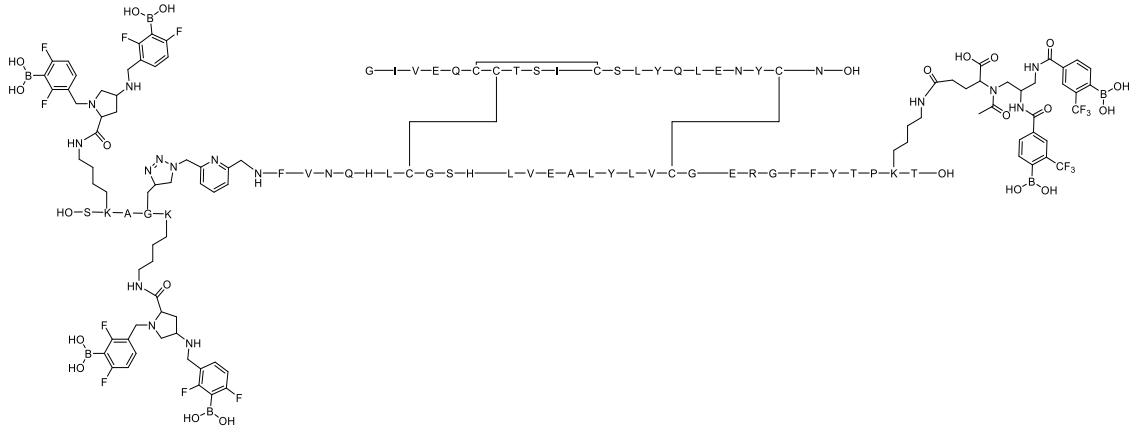
Ejemplo 404:



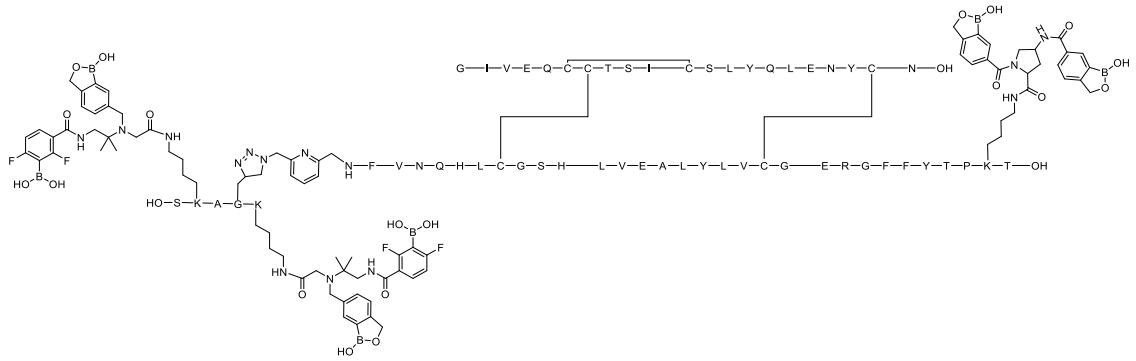
Ejemplo 405:



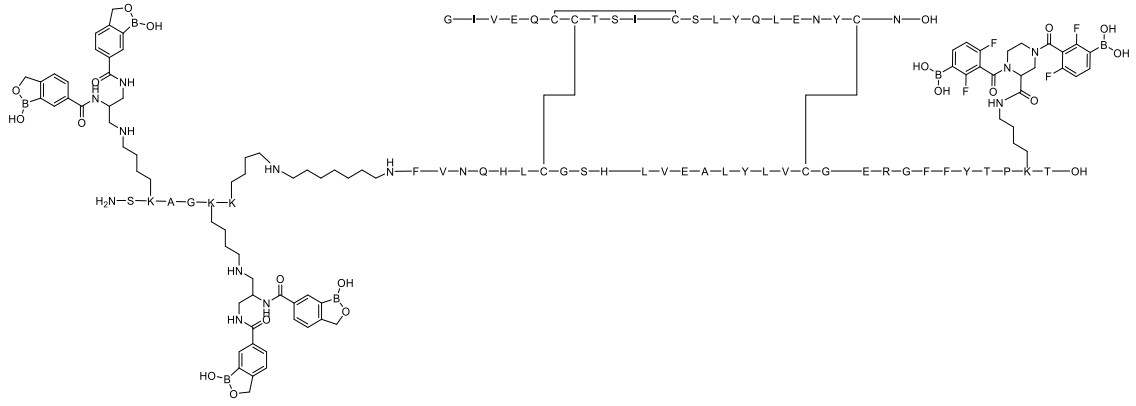
Ejemplo 406:



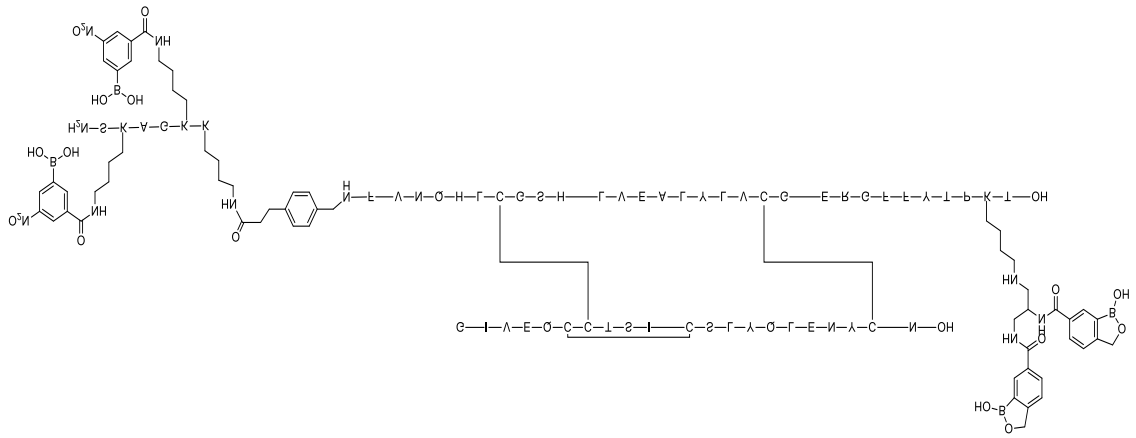
Ejemplo 407:



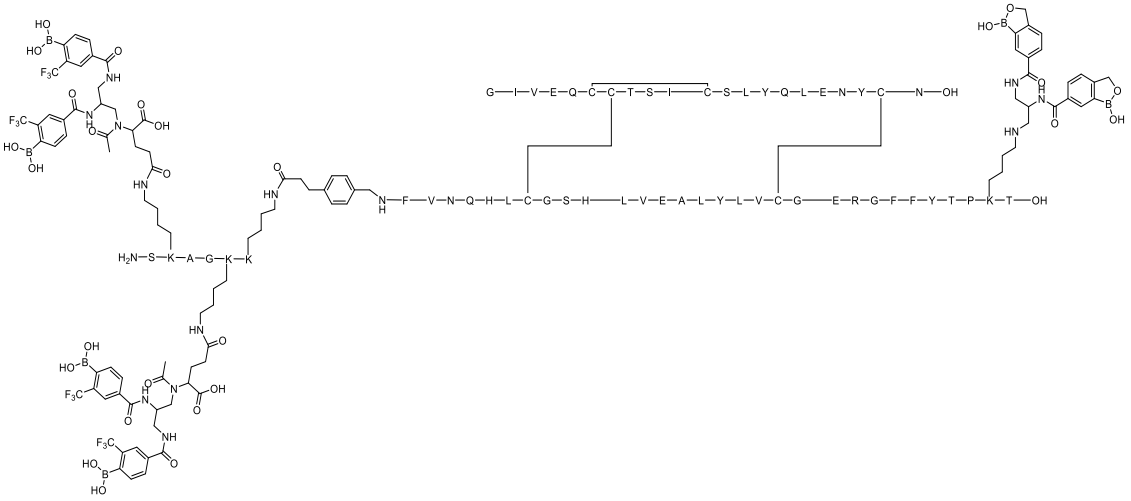
Ejemplo 408:



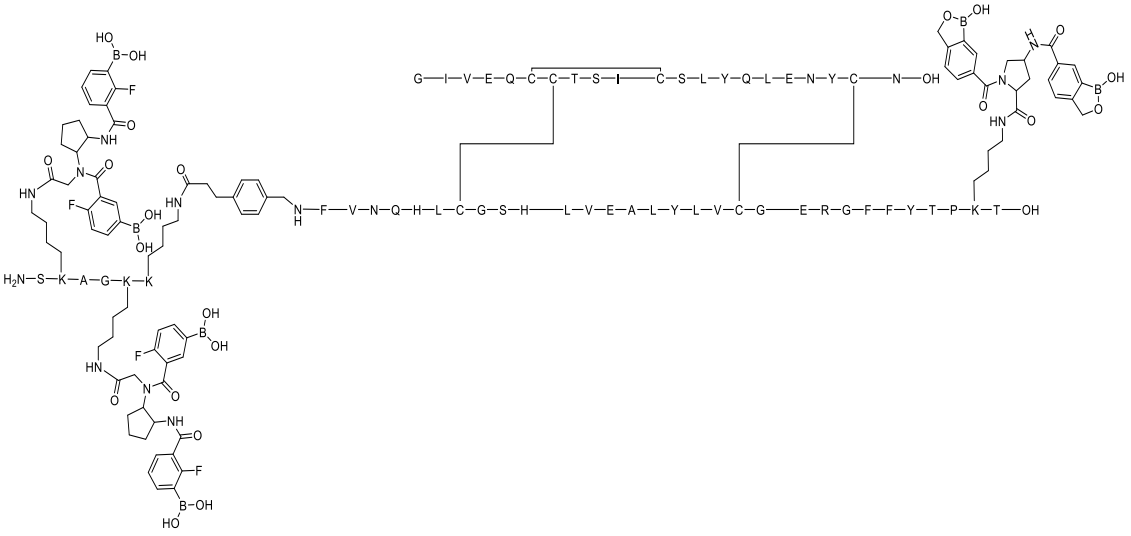
Ejemplo 409:



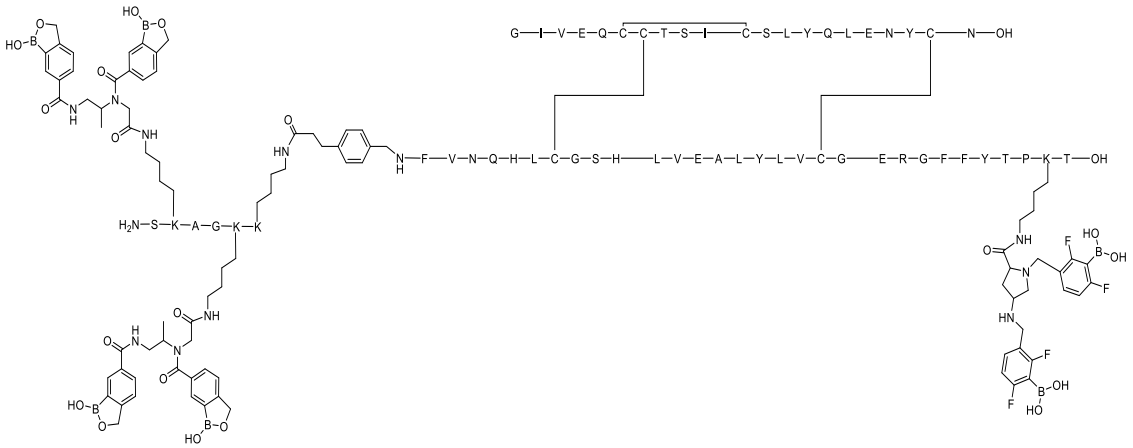
Ejemplo 410:



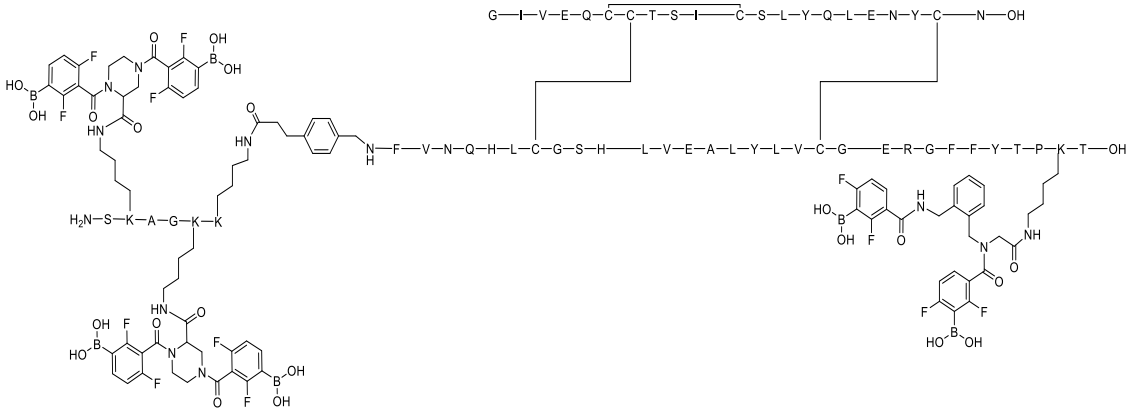
Ejemplo 411:



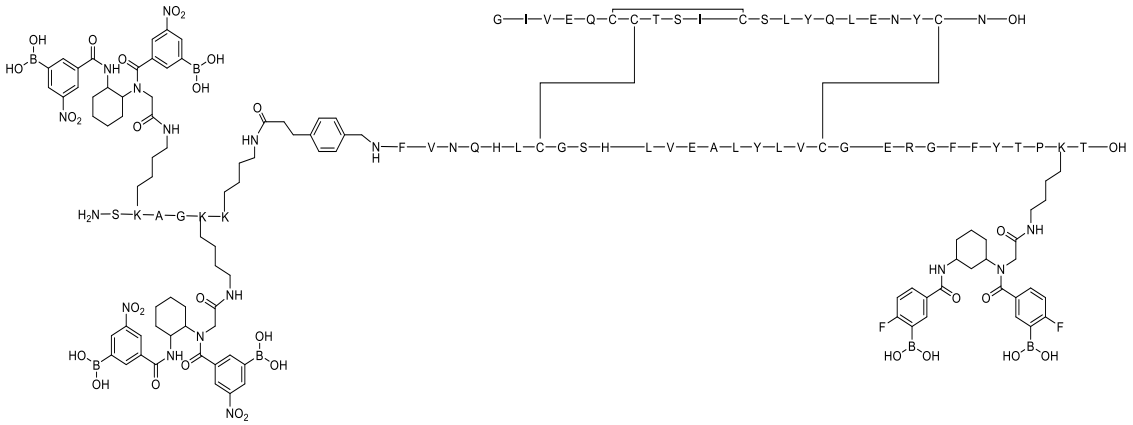
Ejemplo 412



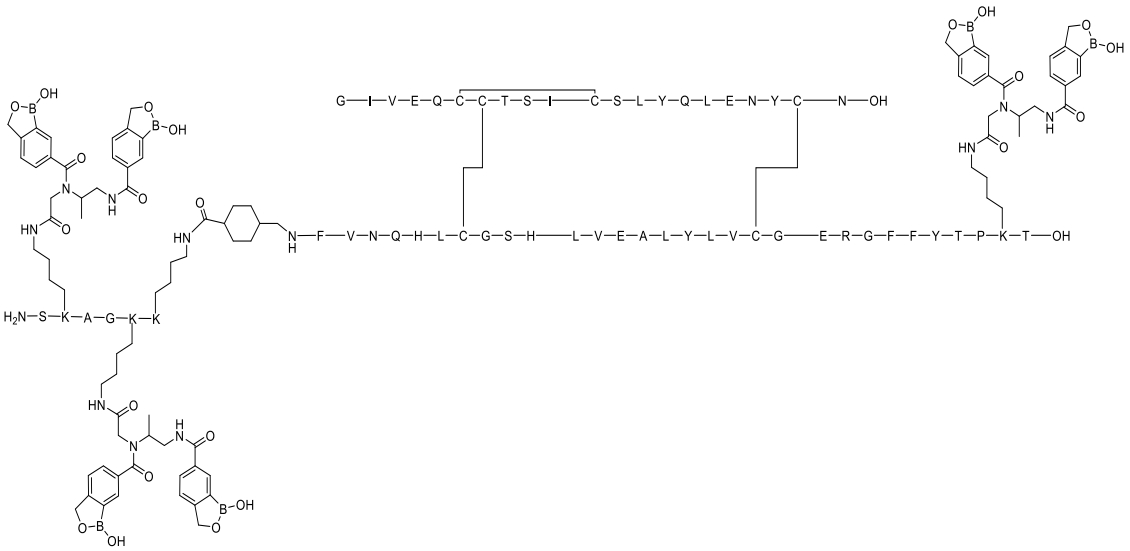
Ejemplo 413:



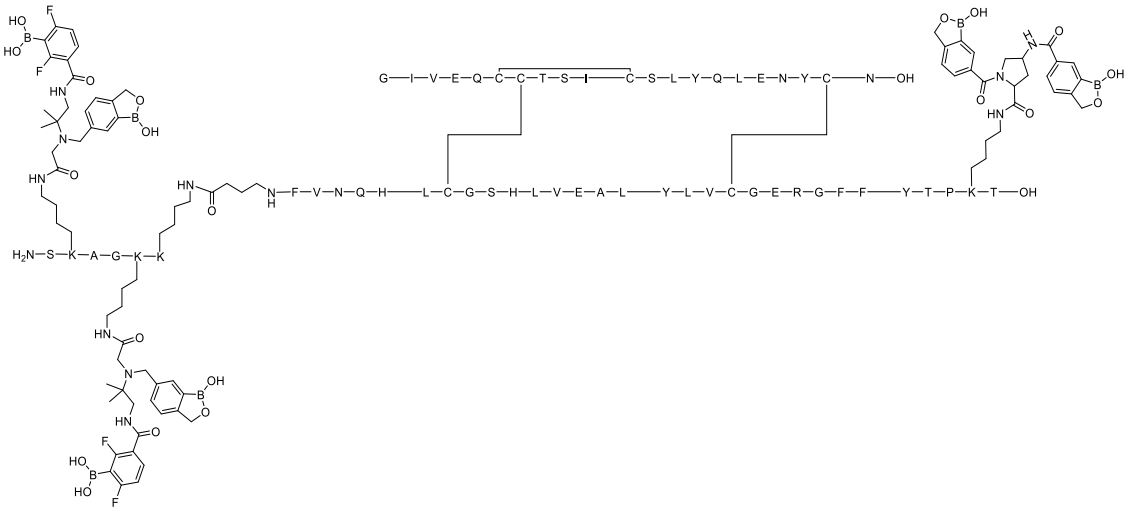
Ejemplo 414:



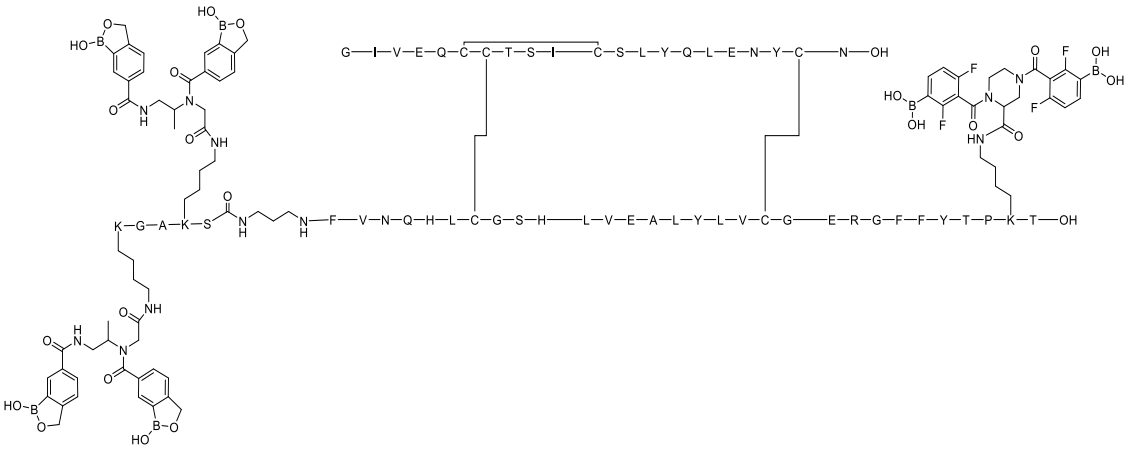
Ejemplo 415:



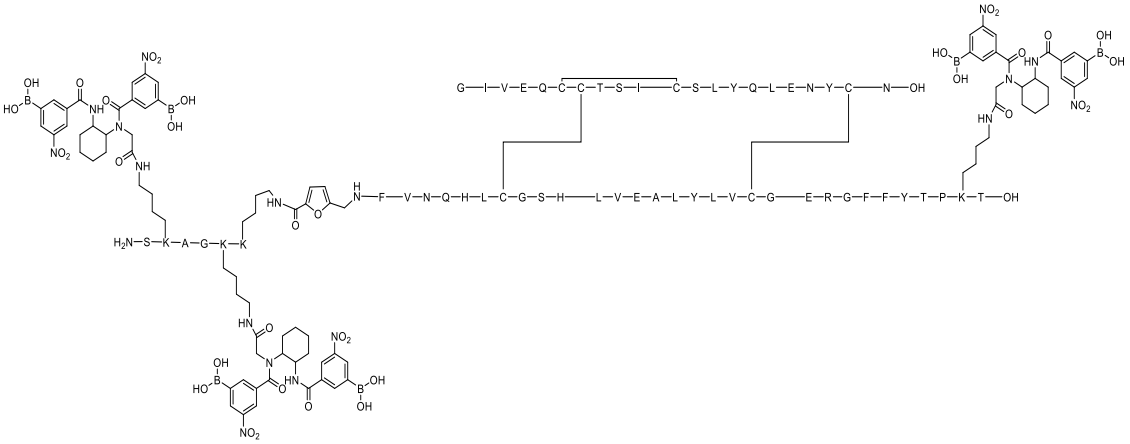
Ejemplo 416:



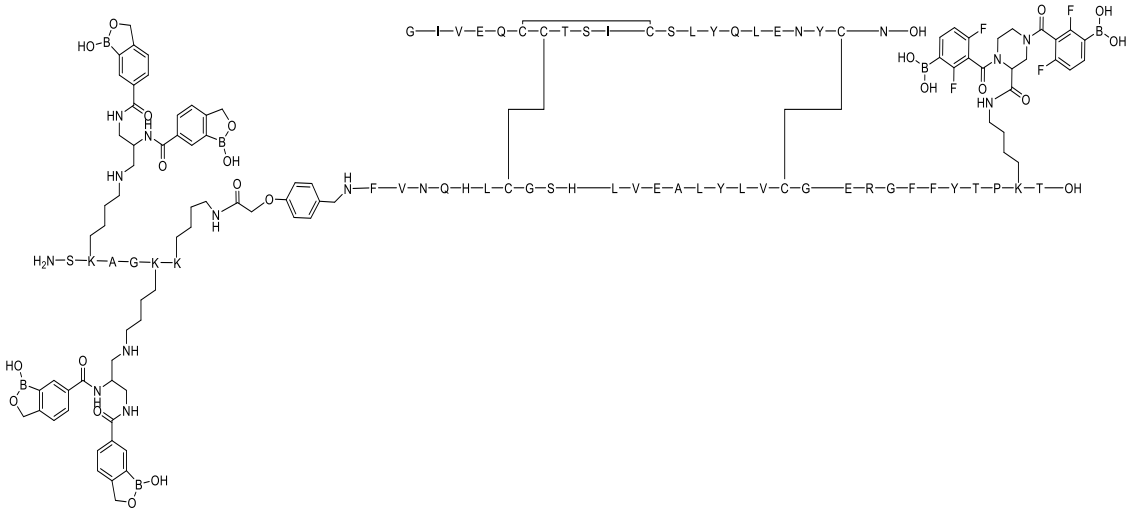
Ejemplo 417:



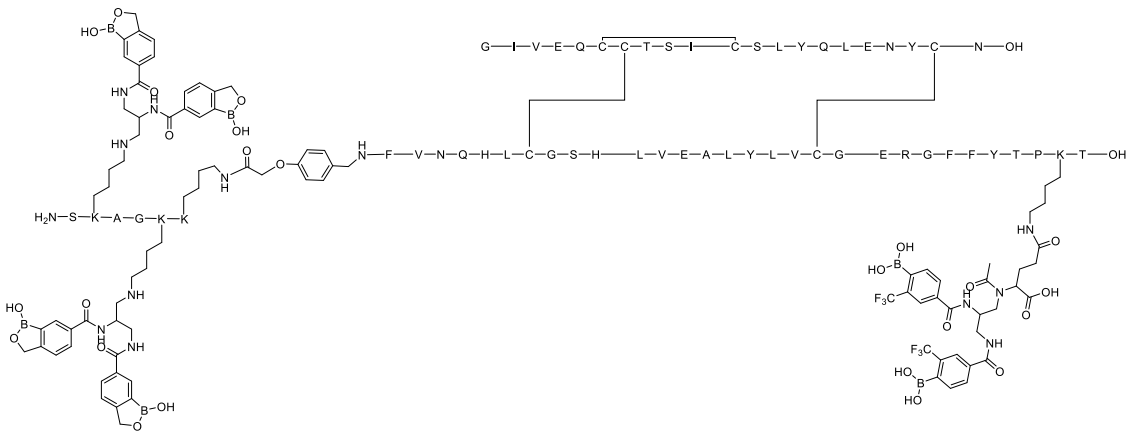
Ejemplo 418:



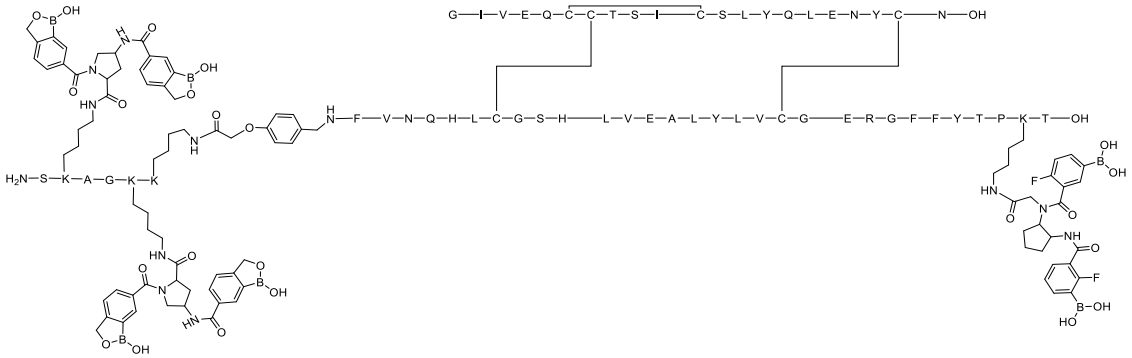
Ejemplo 419:



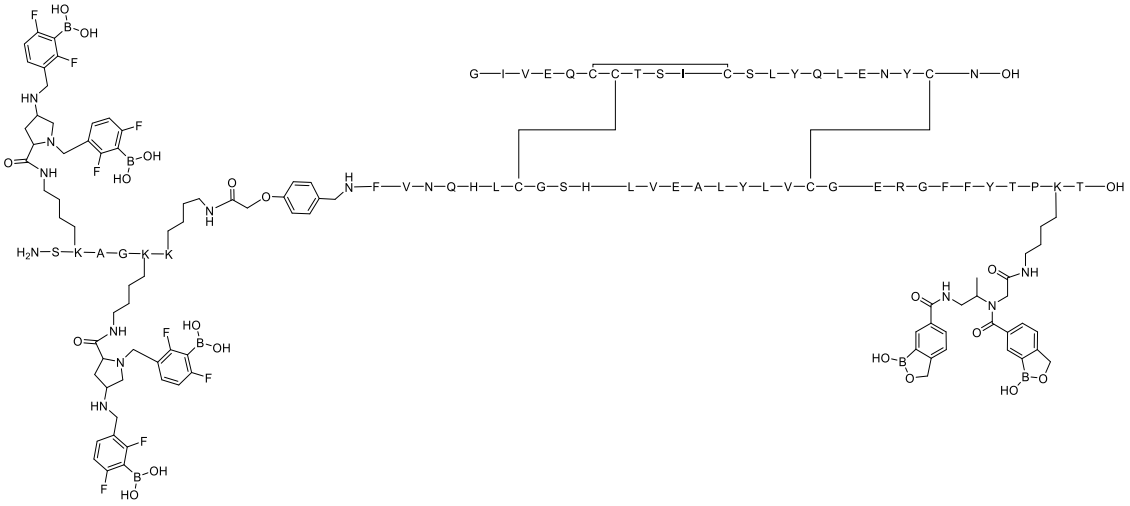
Ejemplo 420:



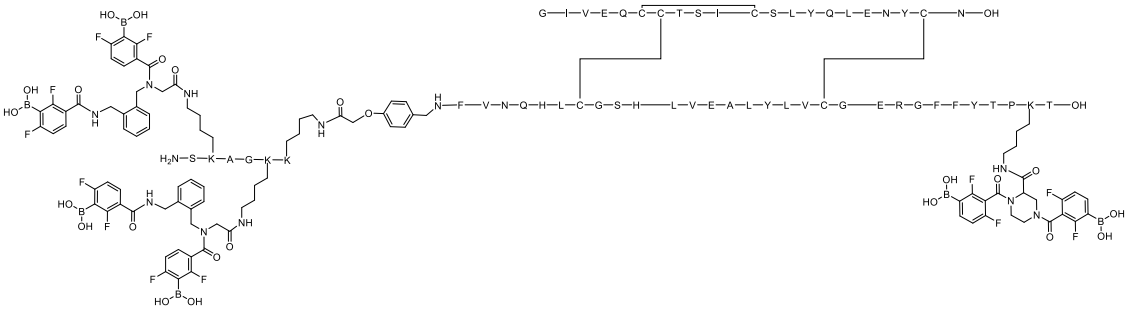
Ejemplo 421:



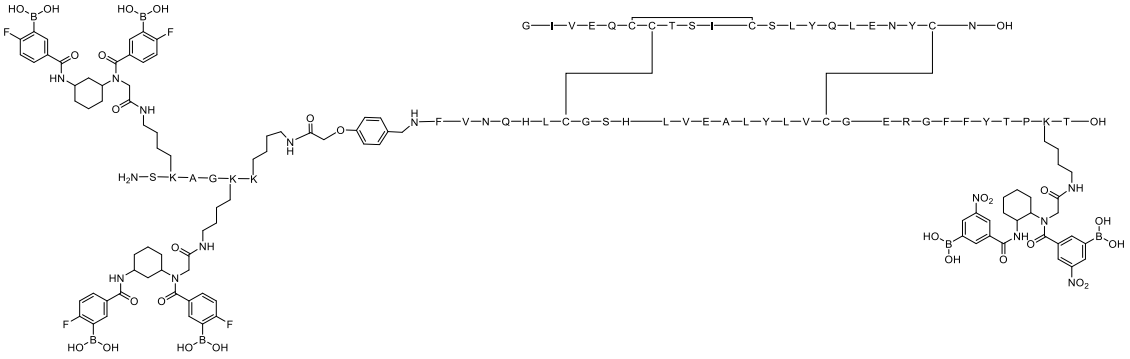
Ejemplo 422



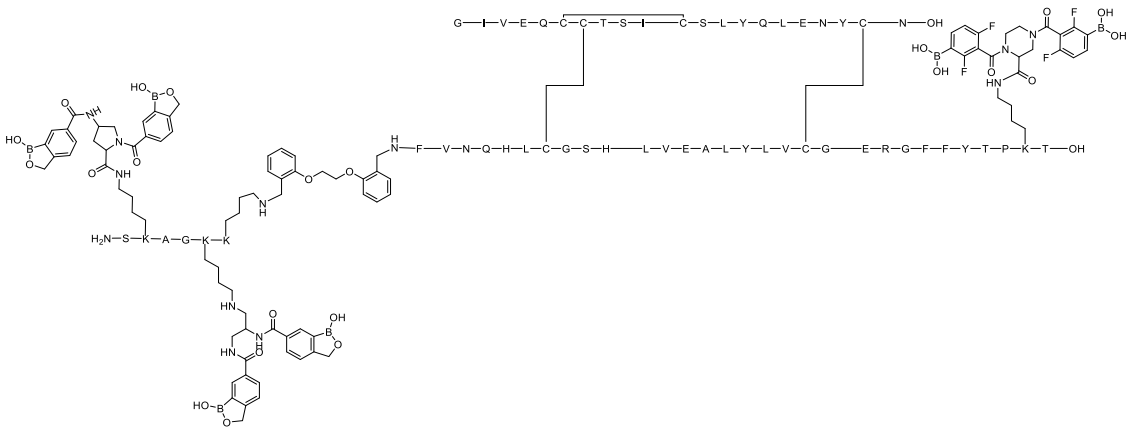
Ejemplo 423:



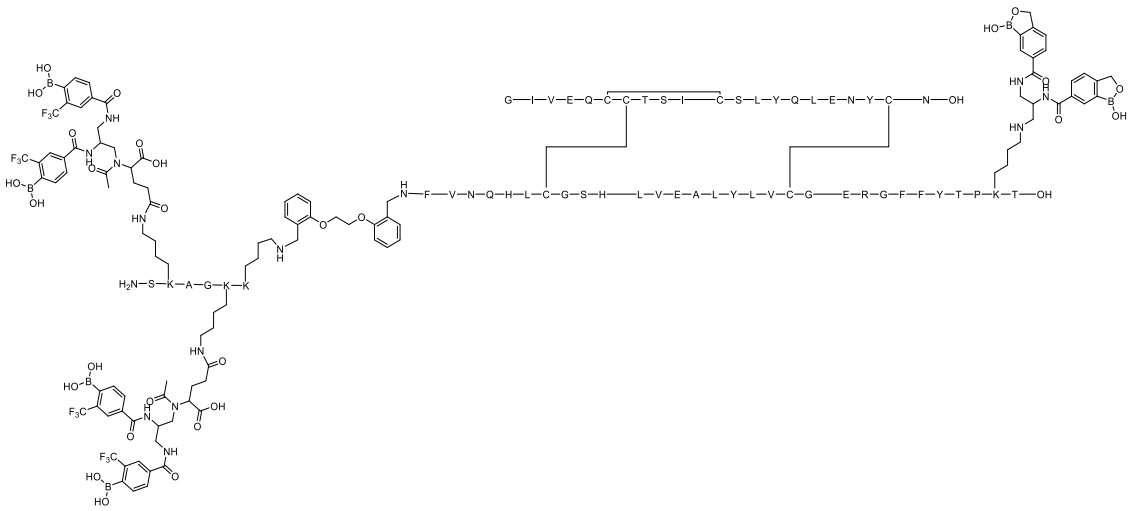
Ejemplo 424:



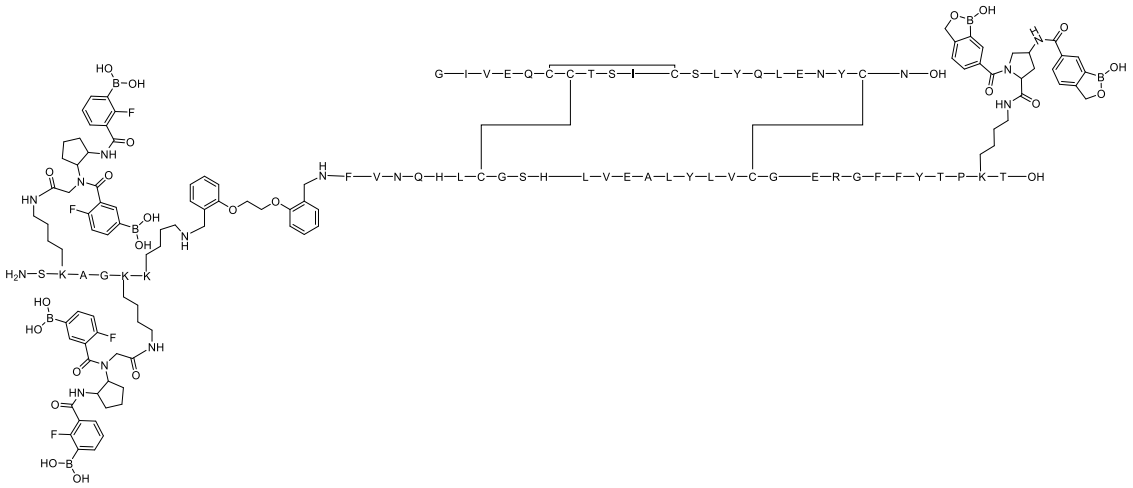
Ejemplo 425:



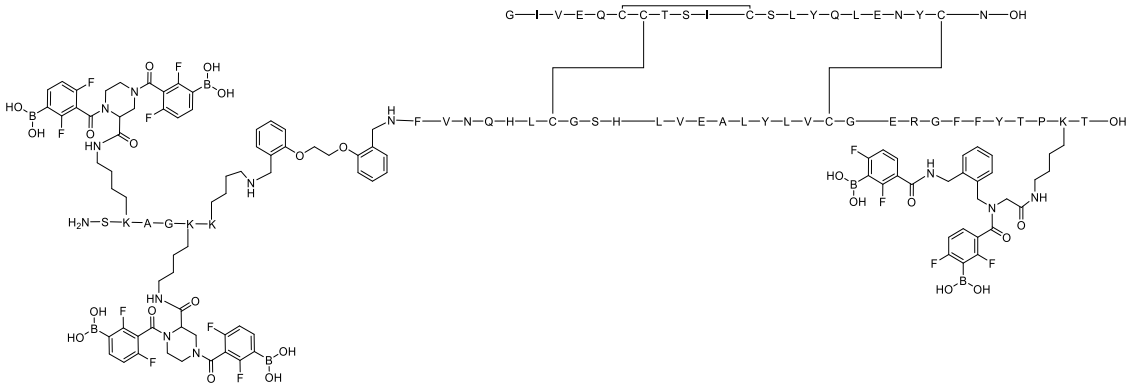
Ejemplo 426:



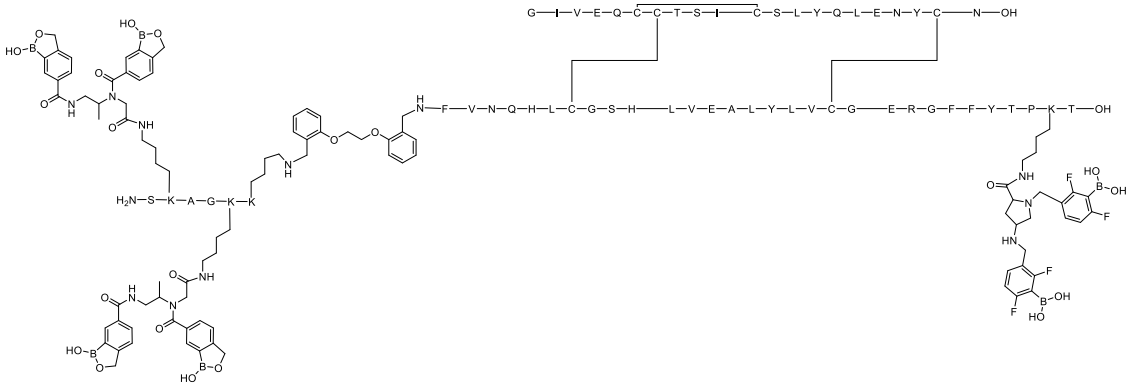
Ejemplo 427:



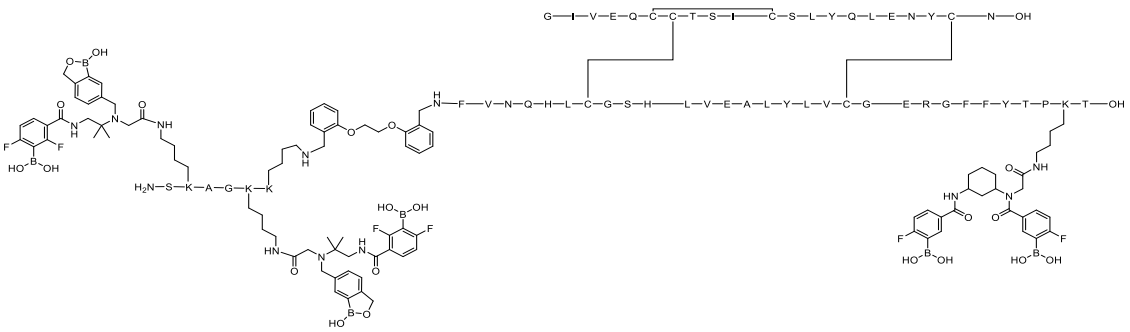
Ejemplo 428:



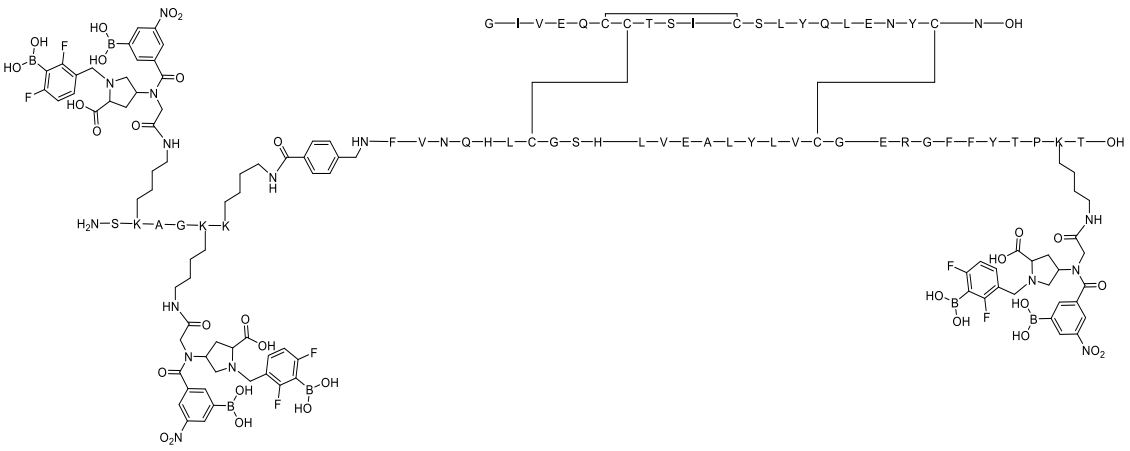
Ejemplo 429:



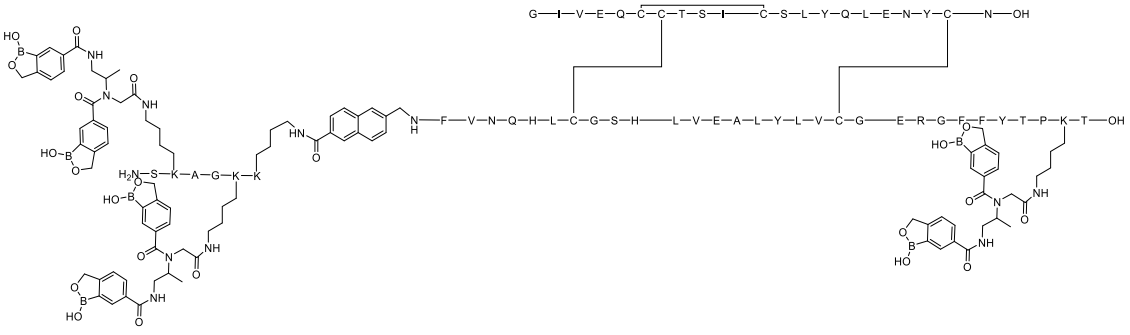
Ejemplo 430:



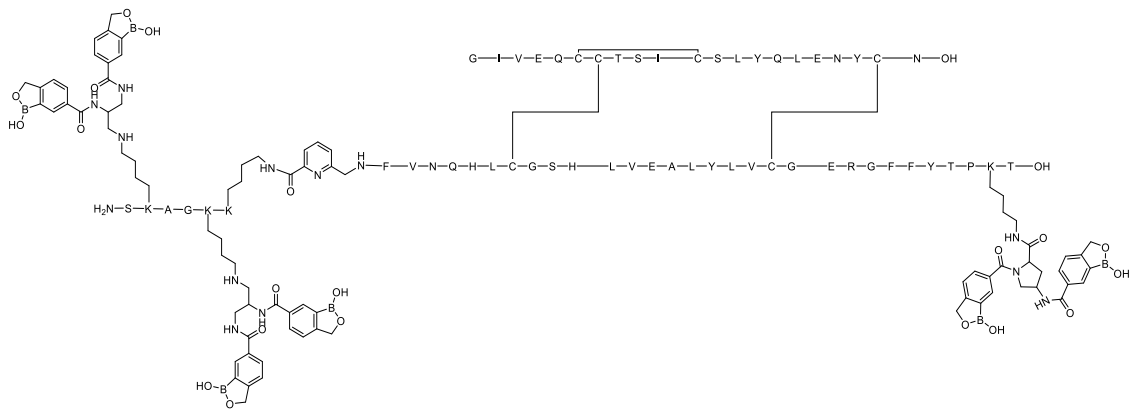
Ejemplo 431



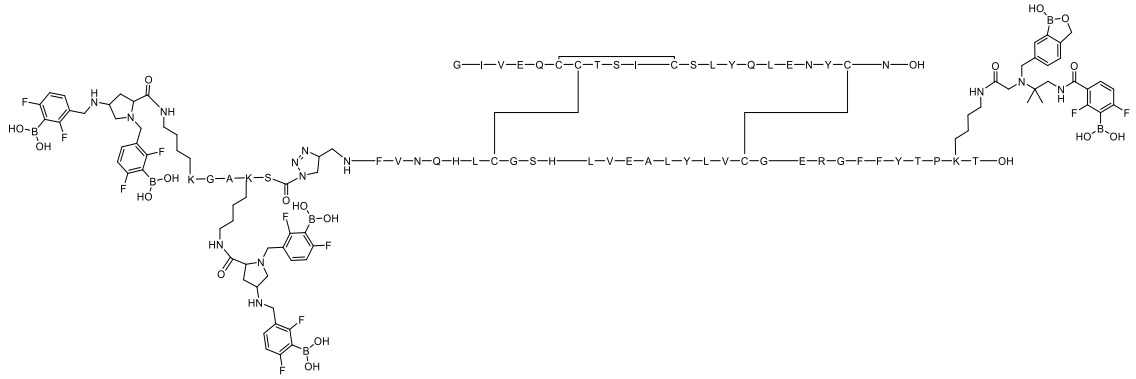
Ejemplo 432:



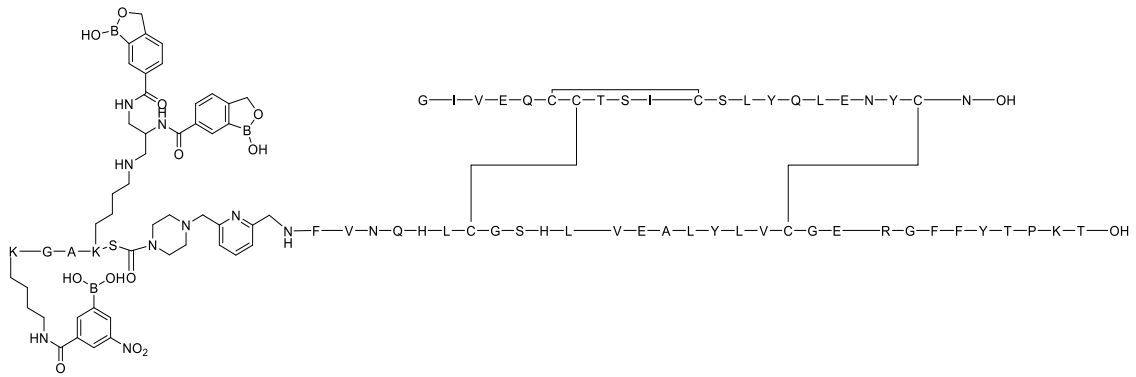
Ejemplo 433:



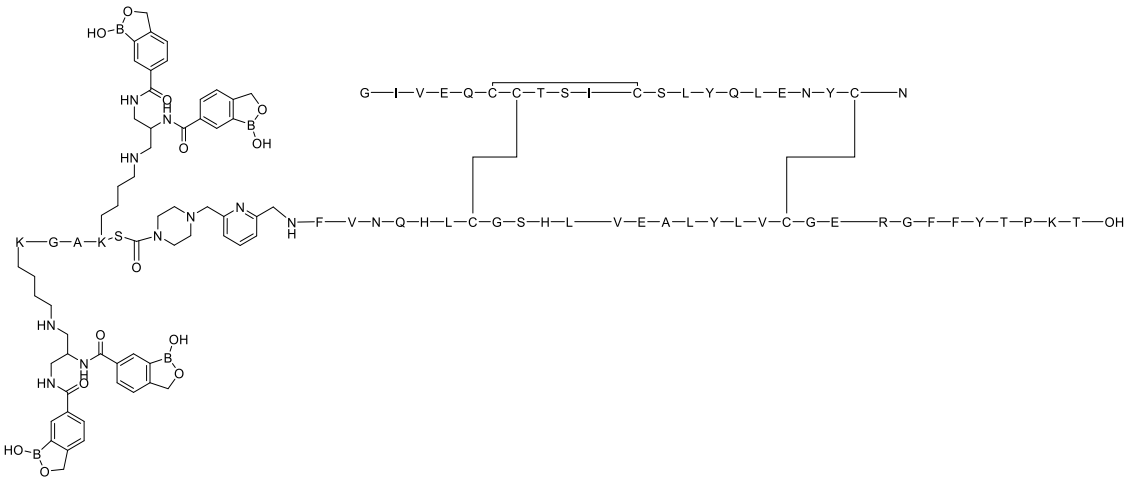
Ejemplo 434:



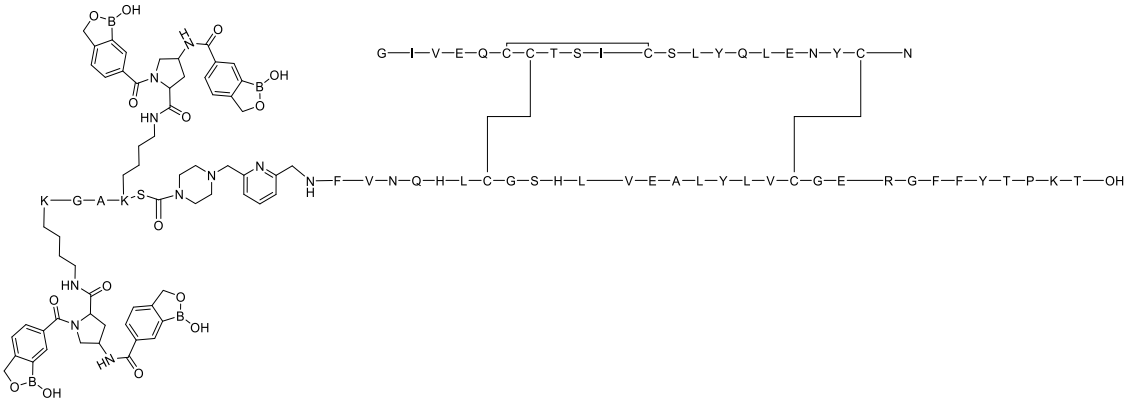
Ejemplo 435:



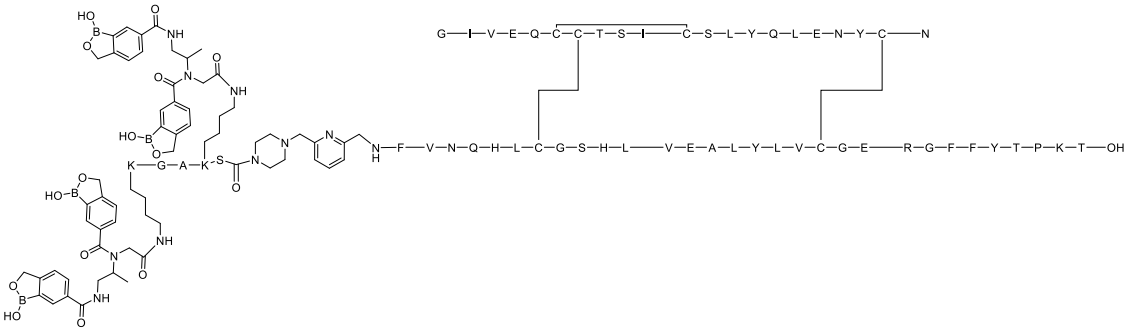
Ejemplo 436:



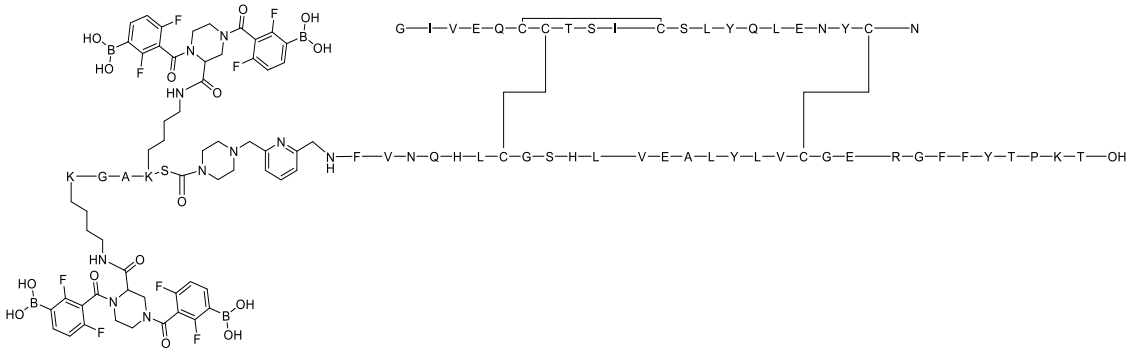
Ejemplo 437:



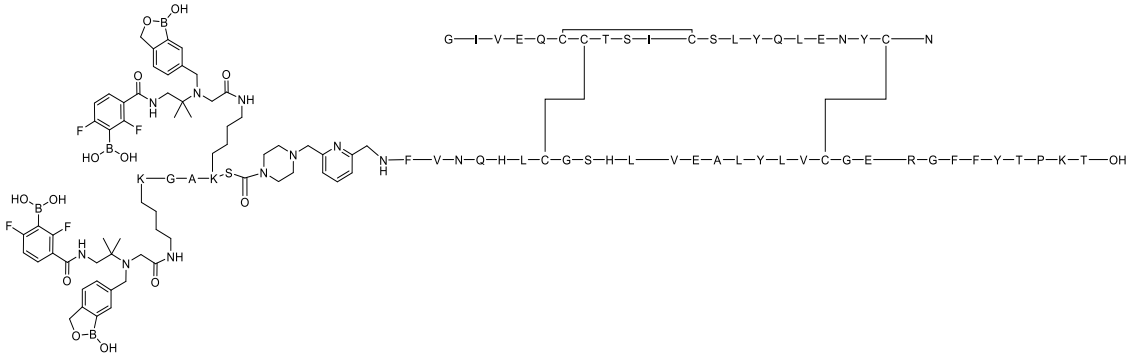
Ejemplo 438:



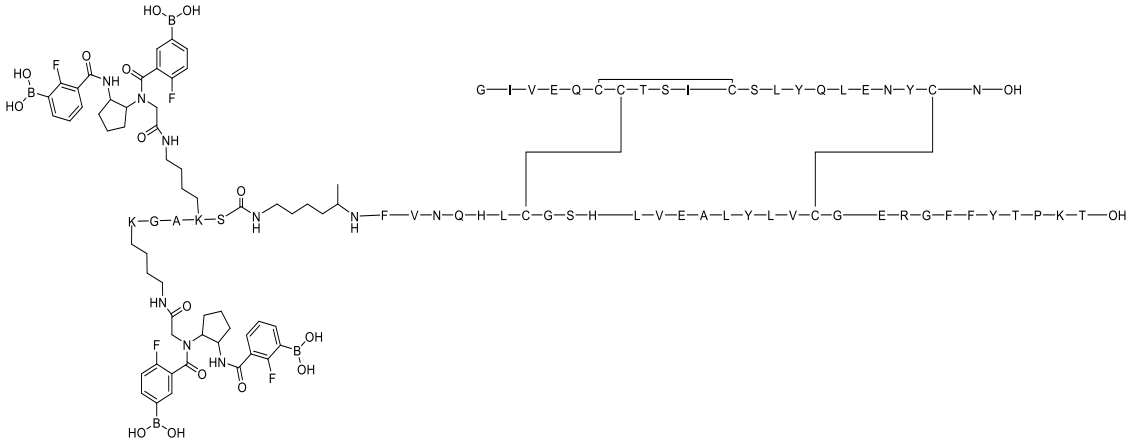
Ejemplo 439:



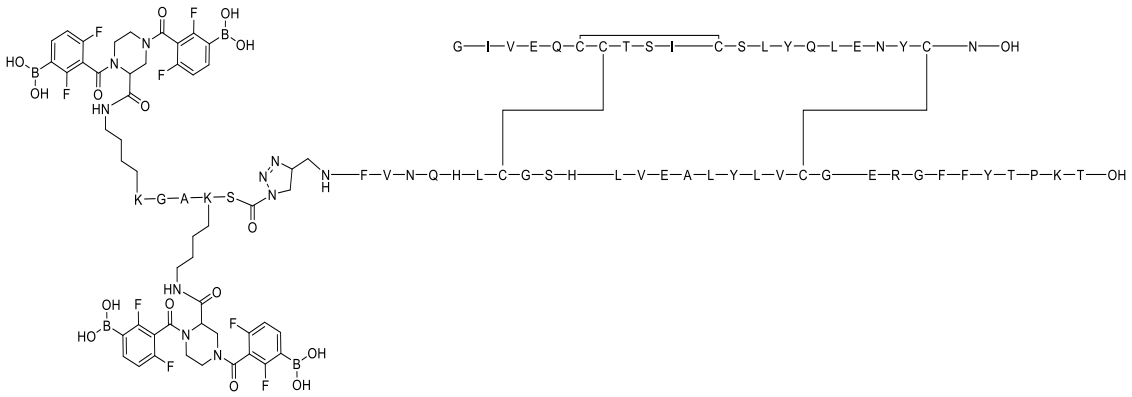
Ejemplo 440:



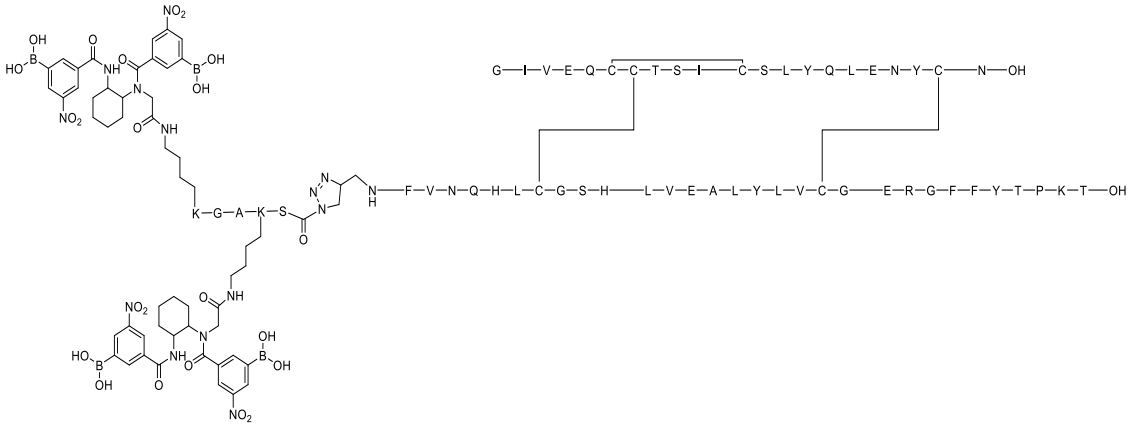
Ejemplo 441:



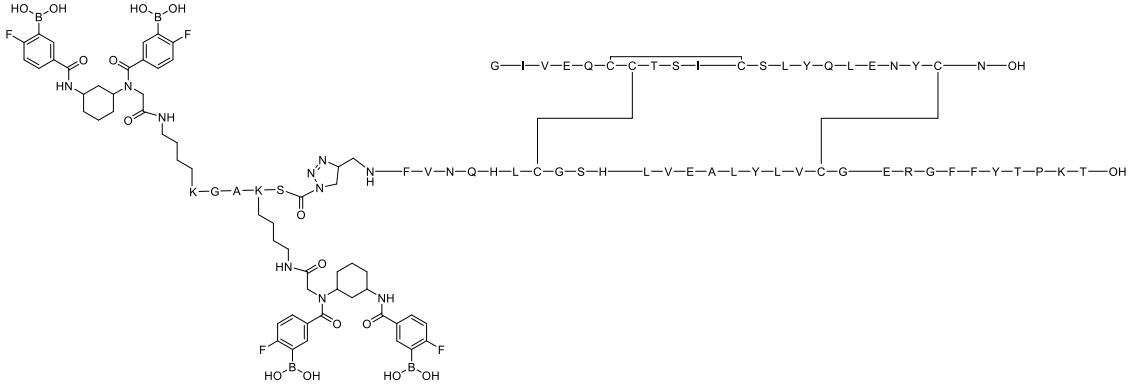
Ejemplo 442:



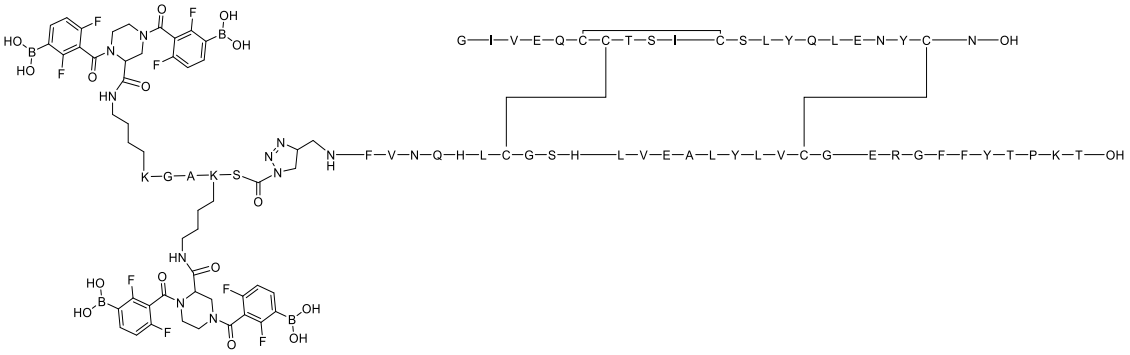
Ejemplo 443:



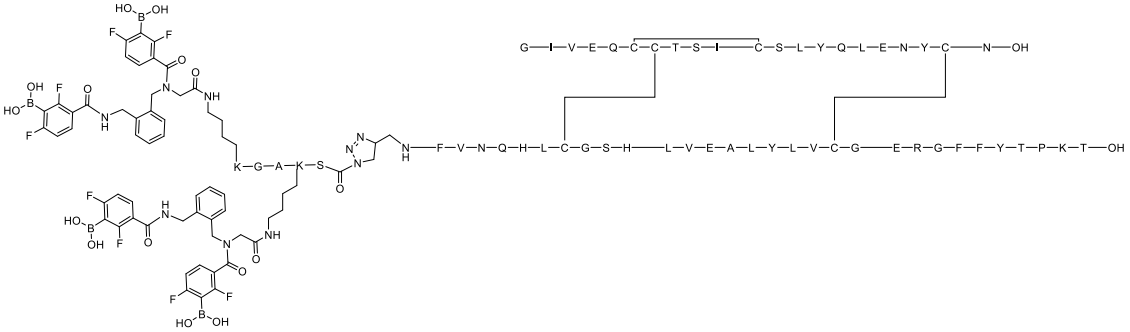
Ejemplo 444:



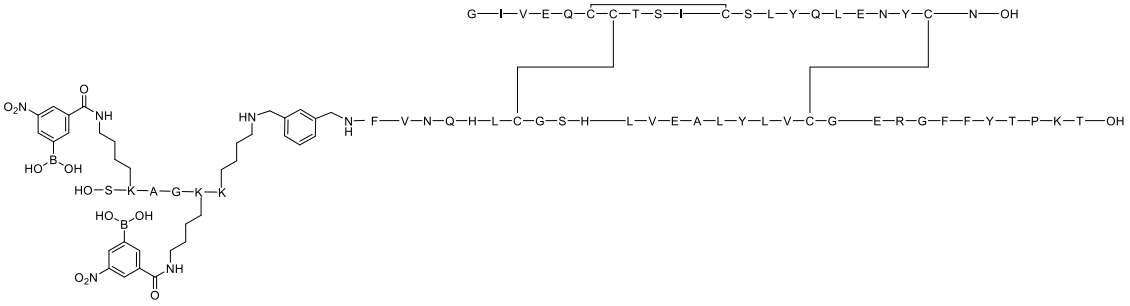
Ejemplo 445:



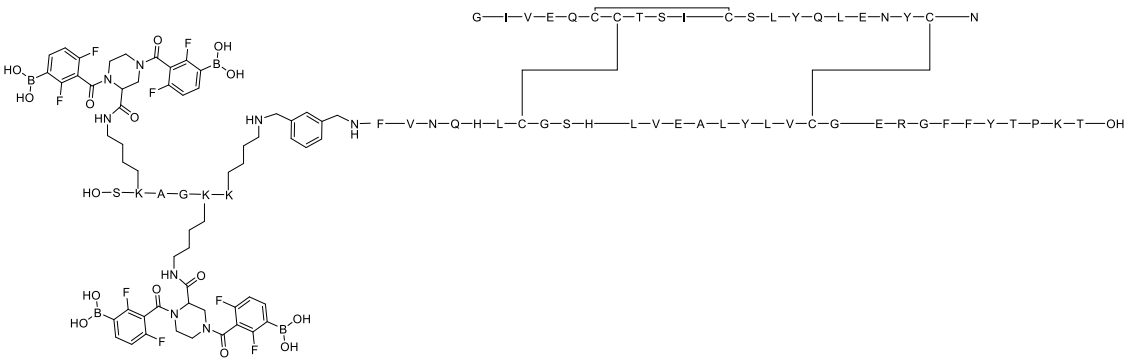
Ejemplo 446:



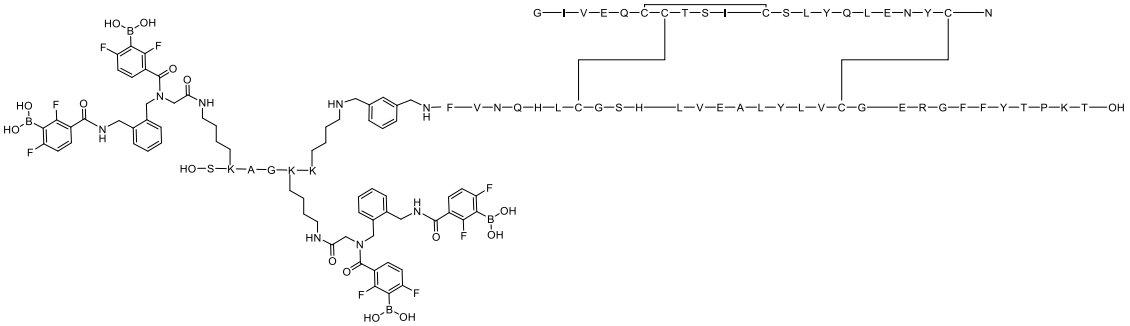
Ejemplo 447:



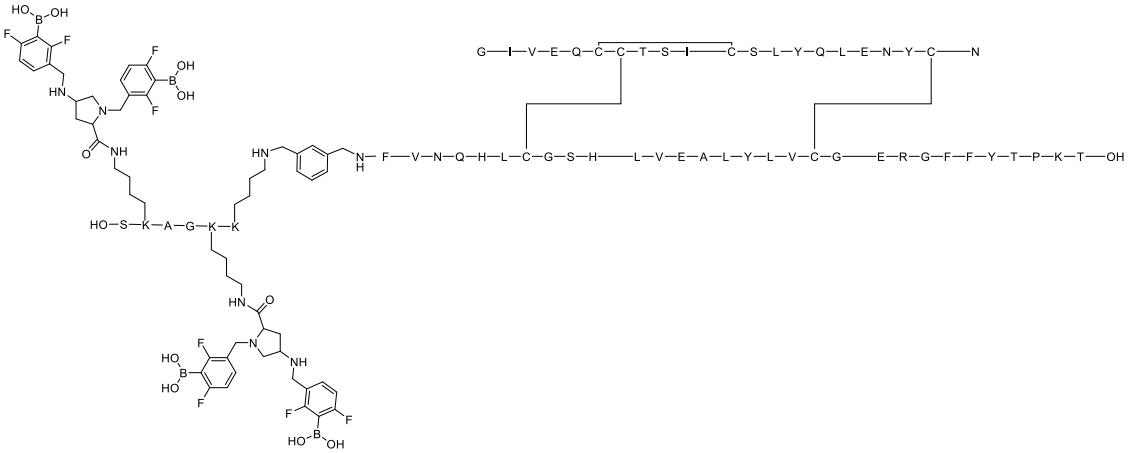
Ejemplo 448:



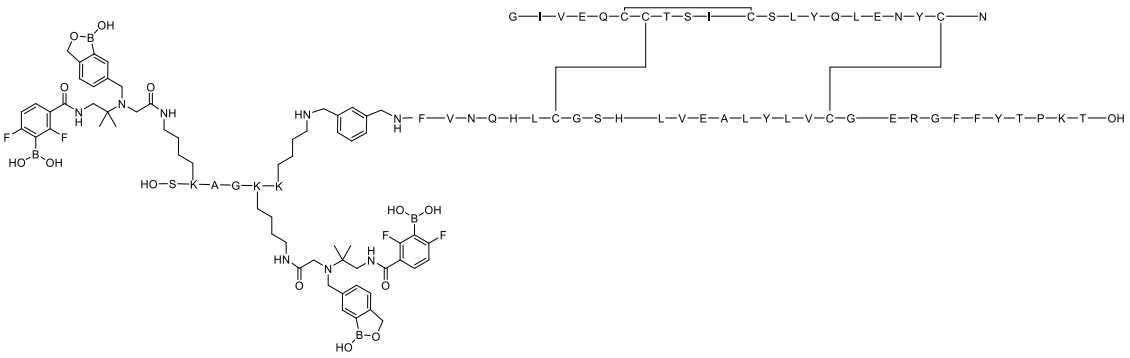
Ejemplo 449:



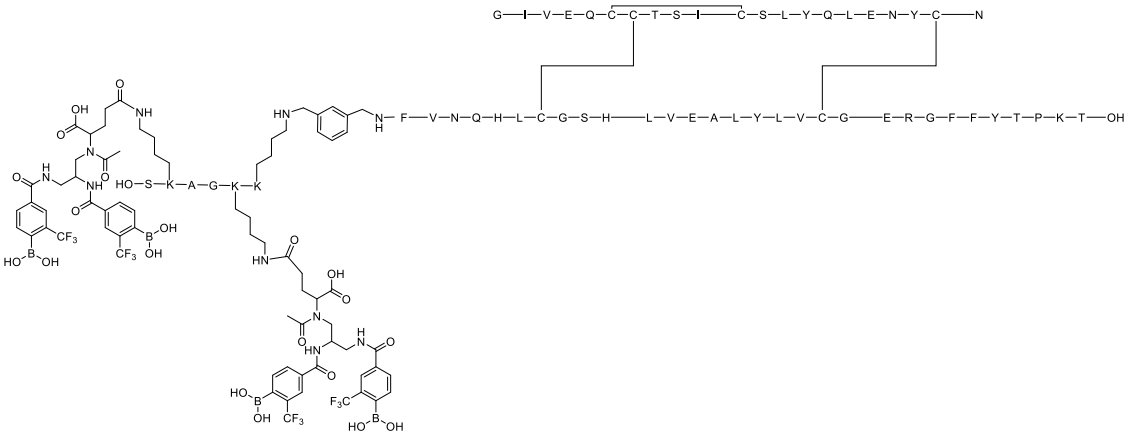
Ejemplo 450:



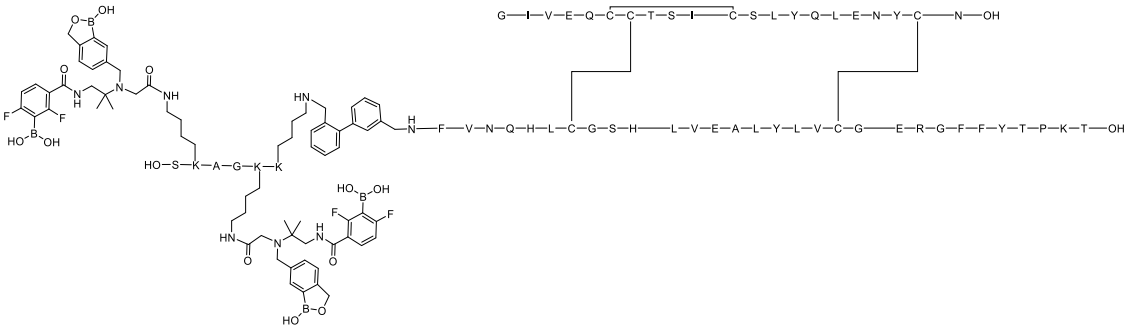
Ejemplo 451:



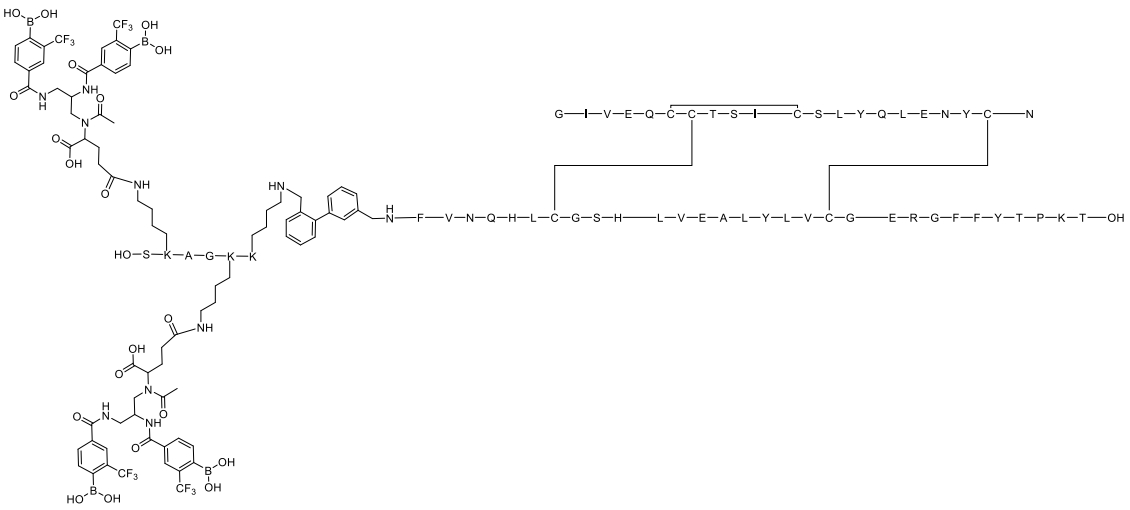
Ejemplo 452:



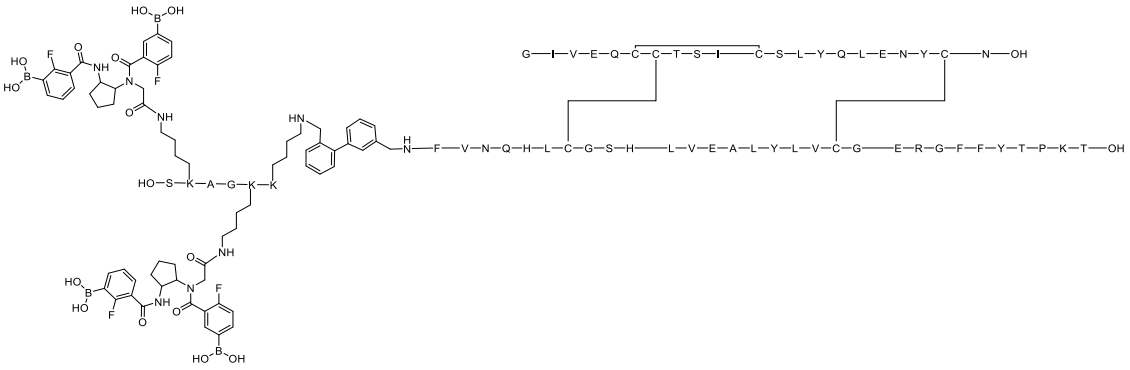
Ejemplo 453:



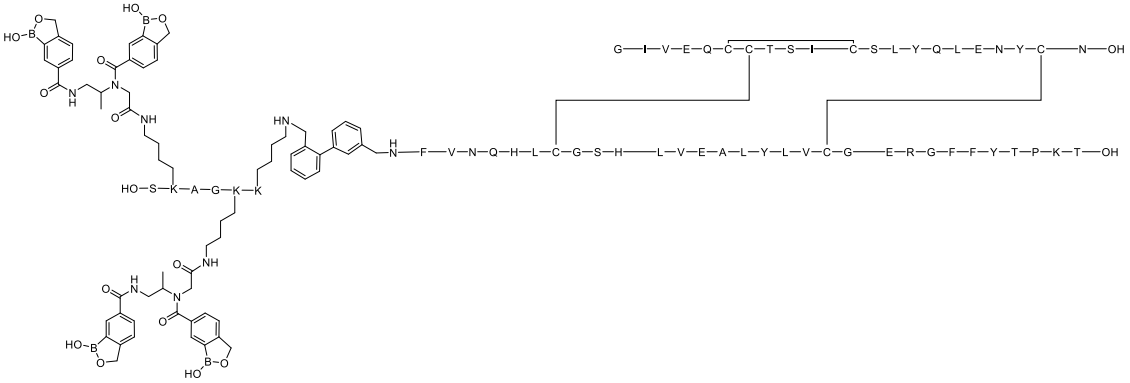
Ejemplo 454:



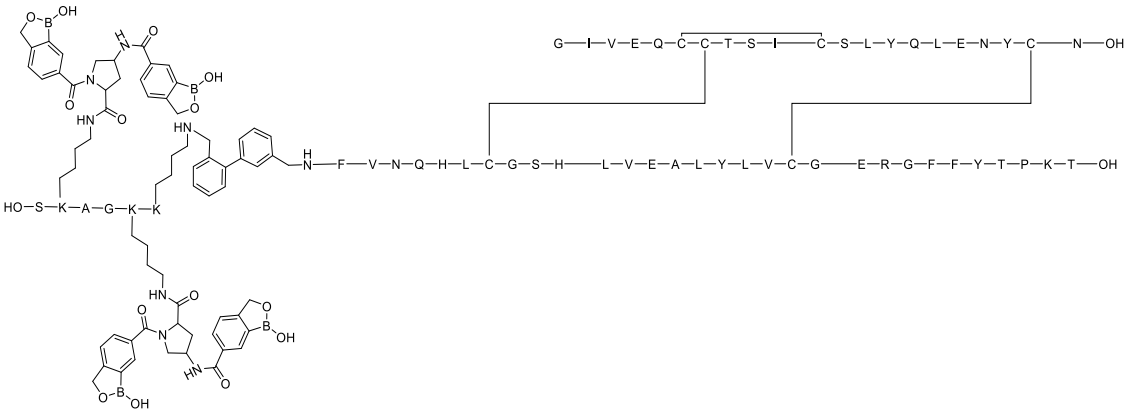
Ejemplo 455:



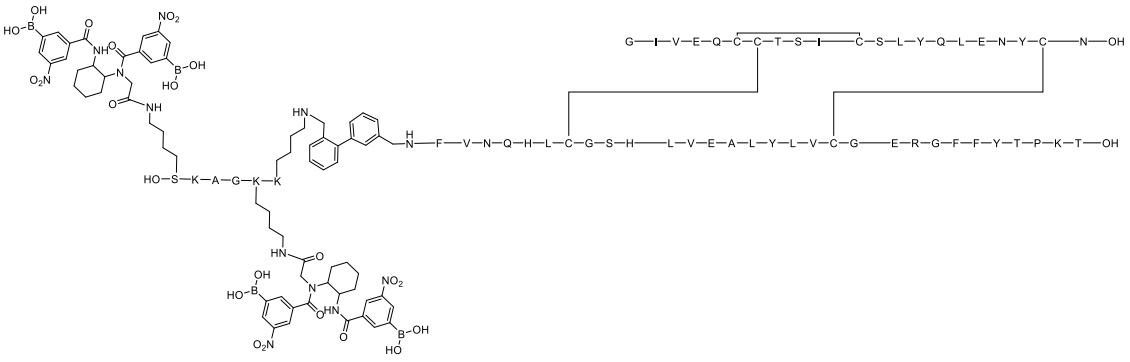
Ejemplo 456:



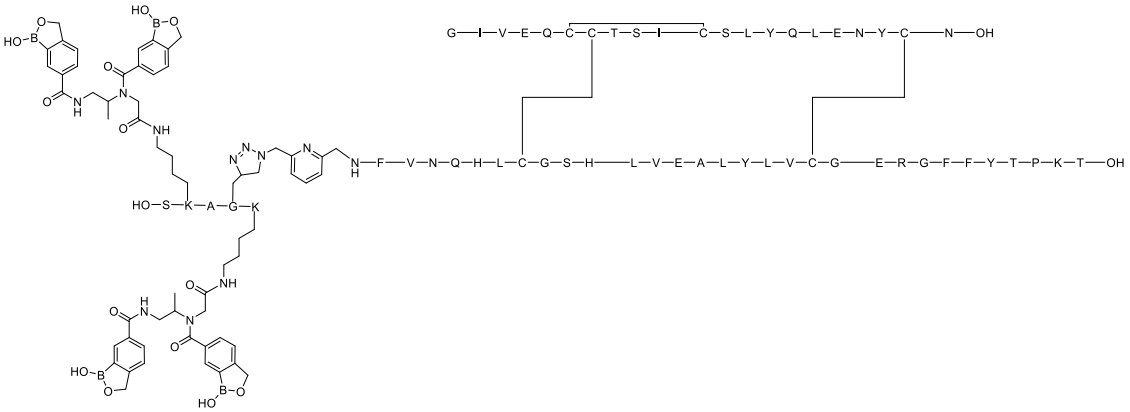
Ejemplo 457:



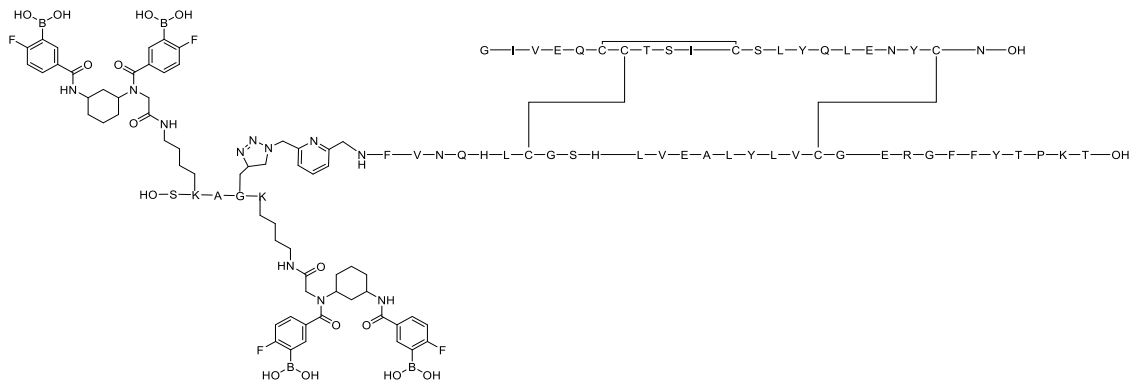
Ejemplo 458:



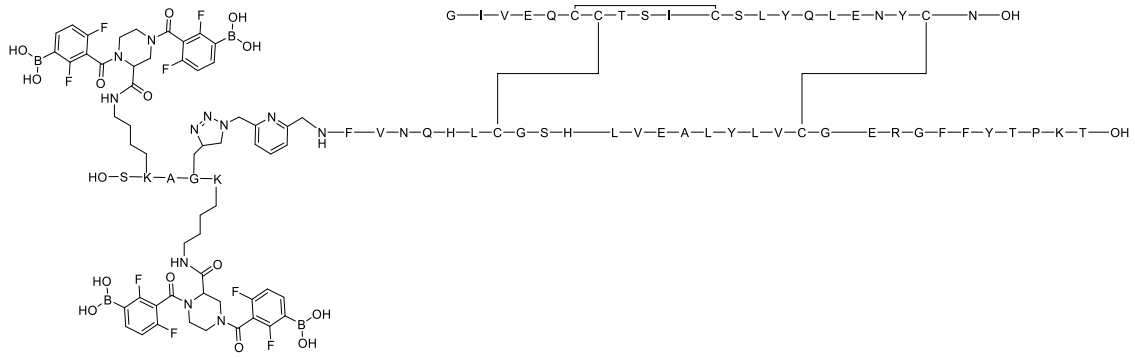
Ejemplo 459:



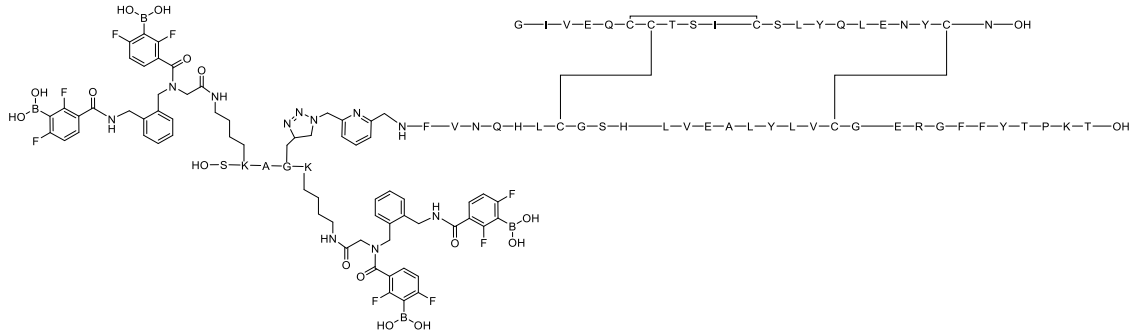
Ejemplo 460:



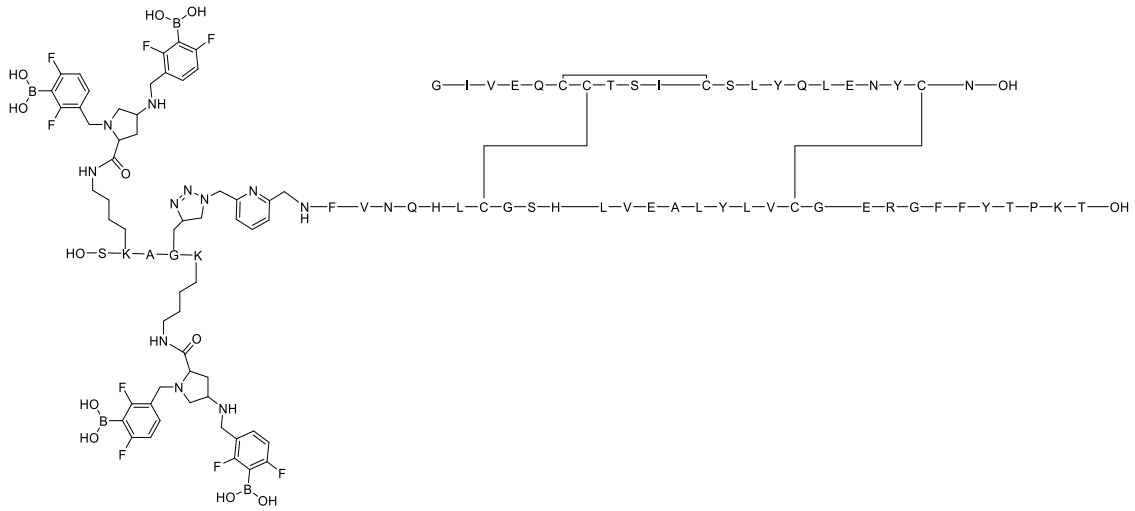
Ejemplo 461:



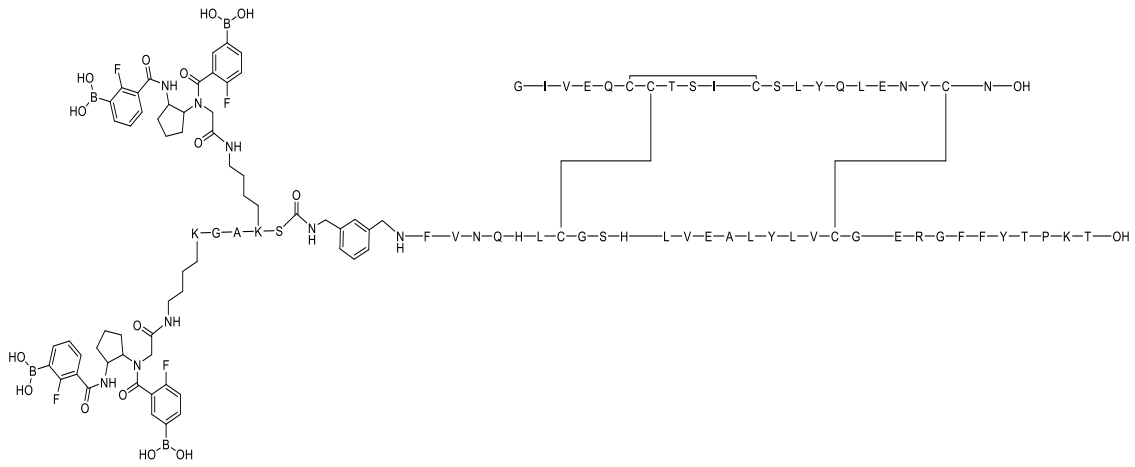
Ejemplo 462:



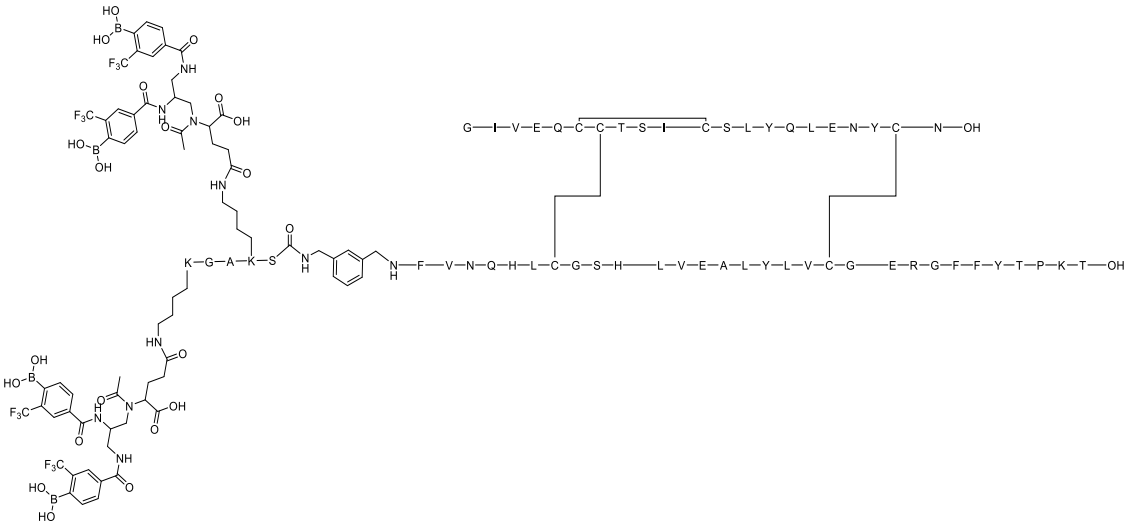
Ejemplo 463:



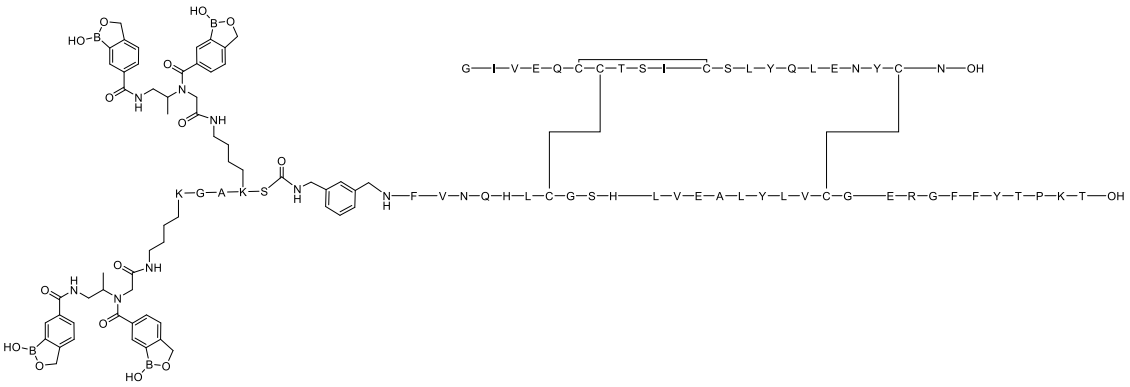
Ejemplo 464:



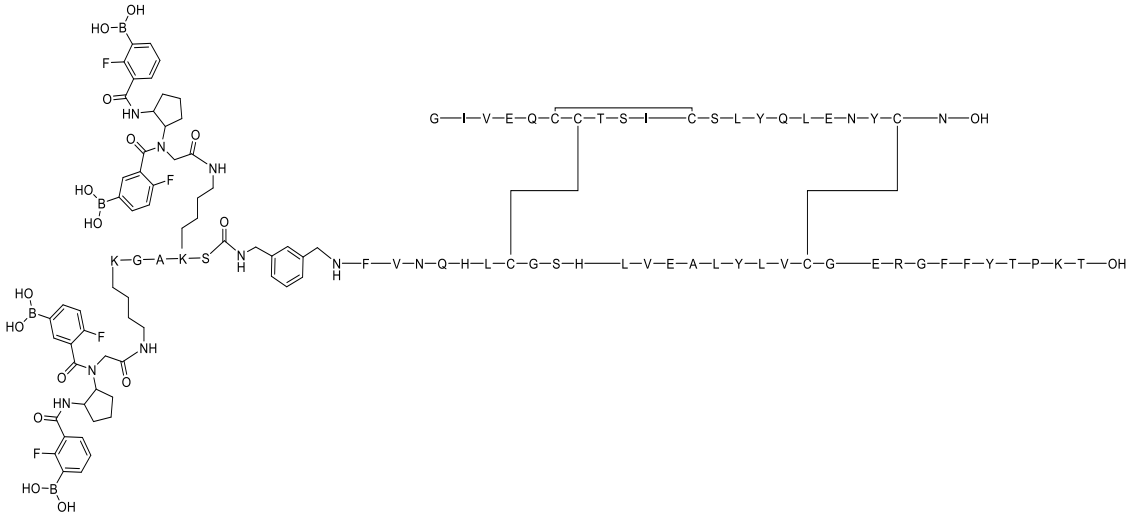
Ejemplo 465:



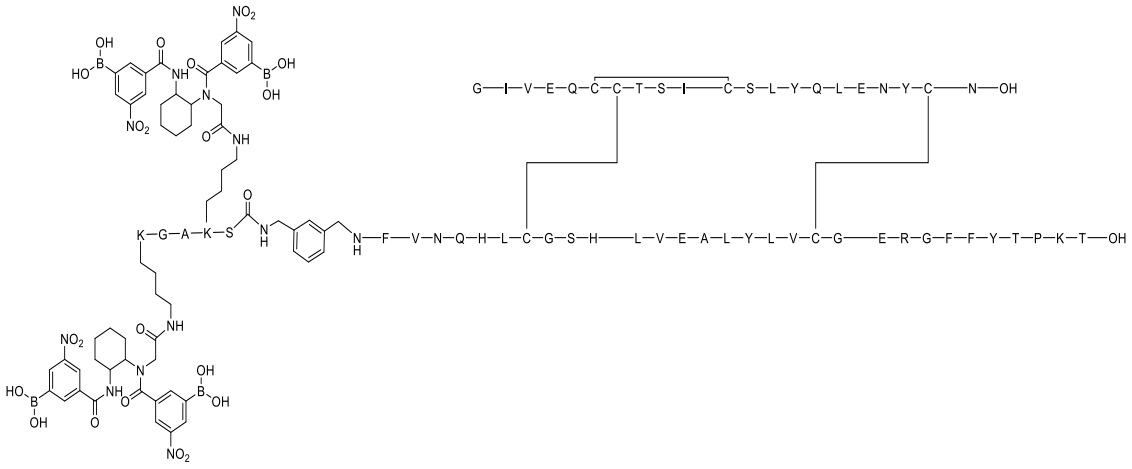
Ejemplo 466:



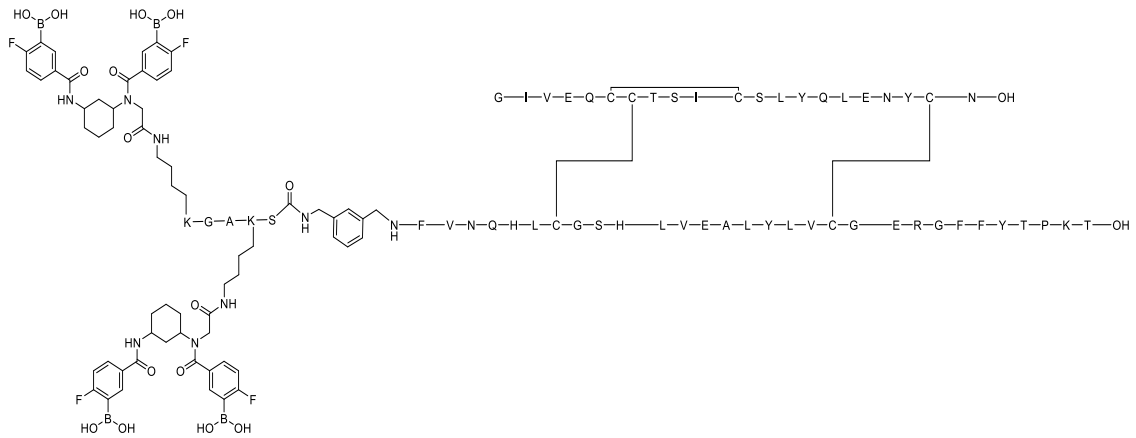
Ejemplo 467:



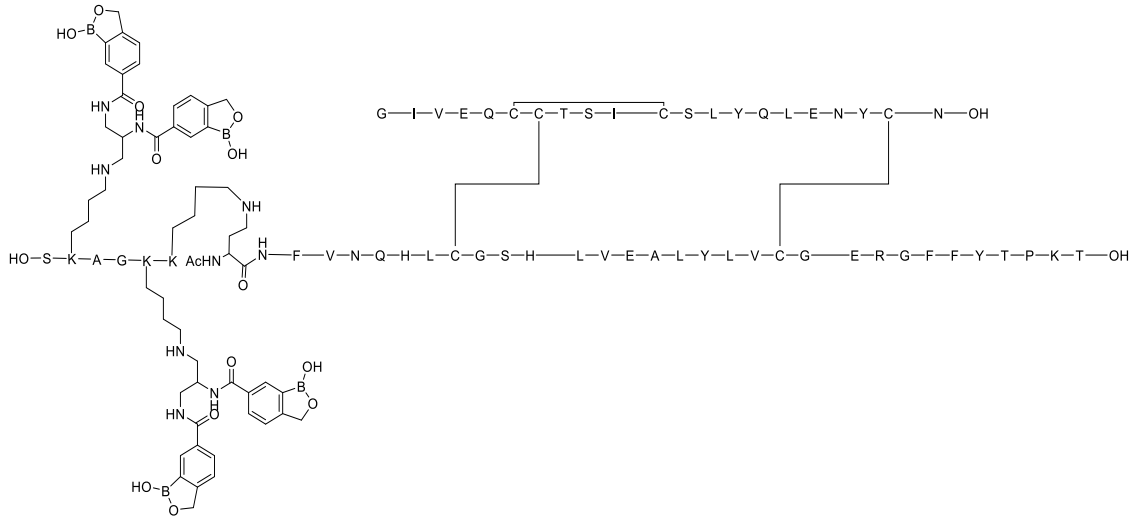
Ejemplo 468:



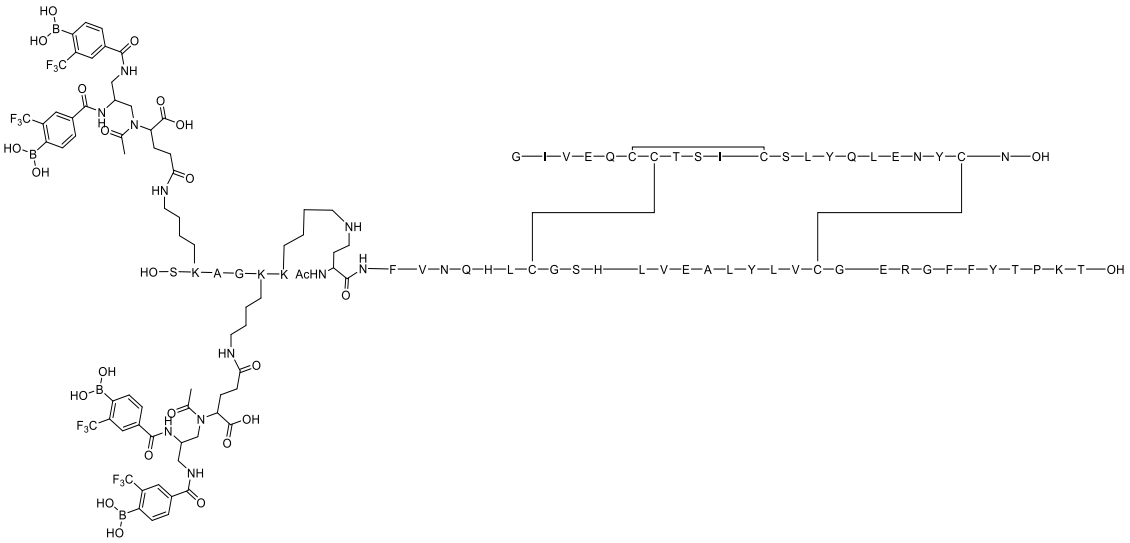
Ejemplo 469:



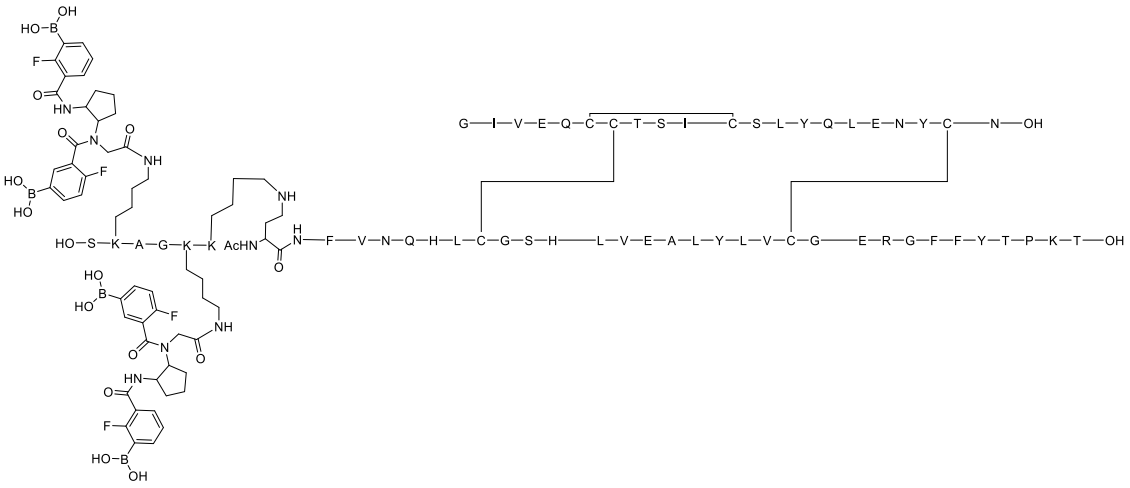
Ejemplo 470:



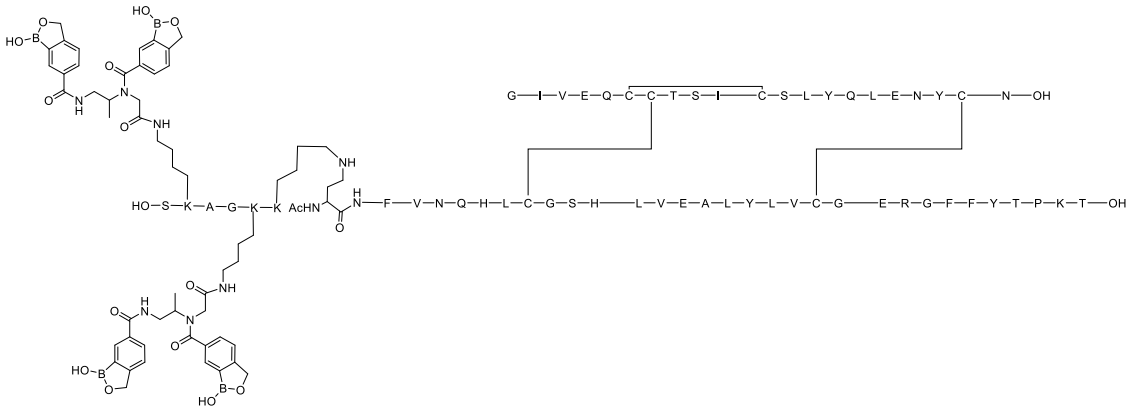
Ejemplo 471:



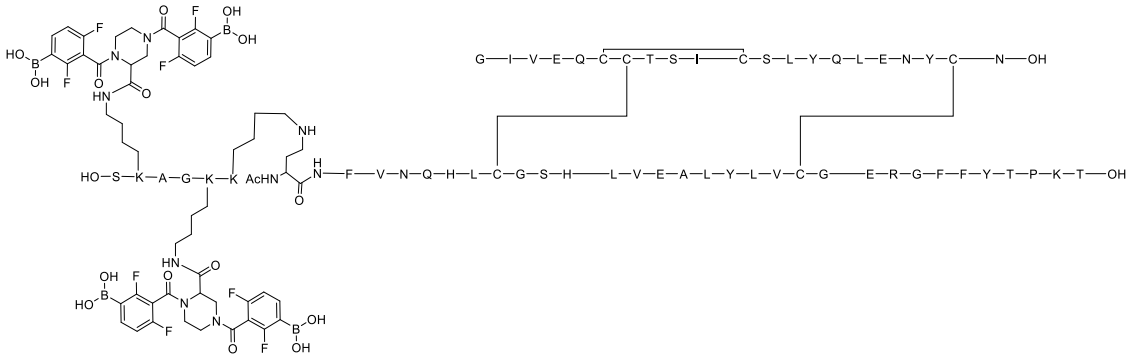
Ejemplo 472:



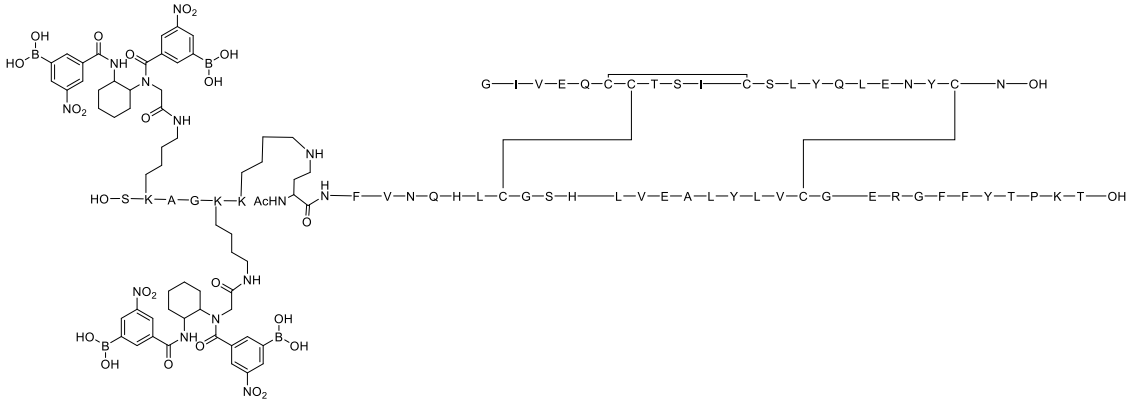
Ejemplo 473:



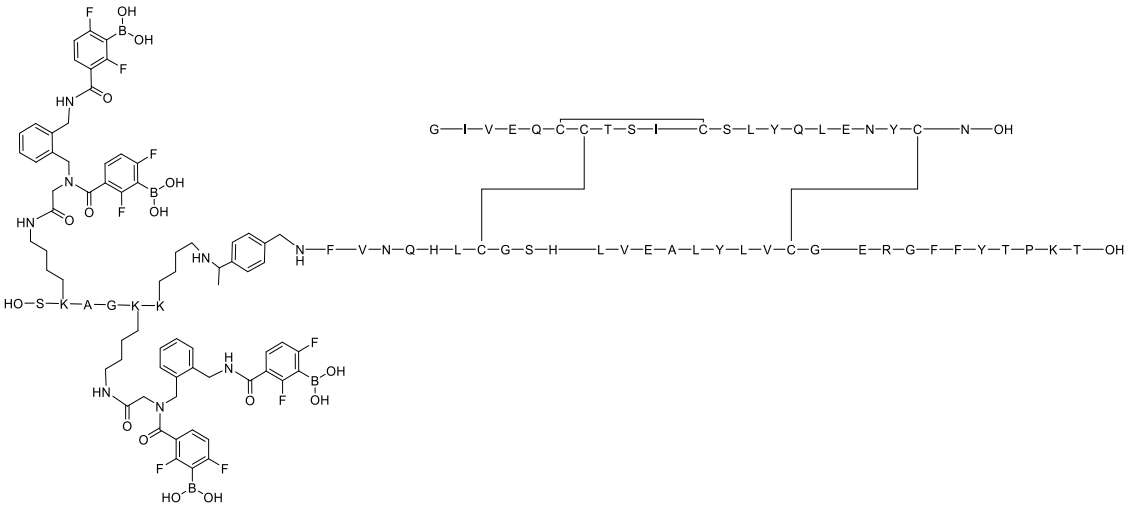
Ejemplo 474:



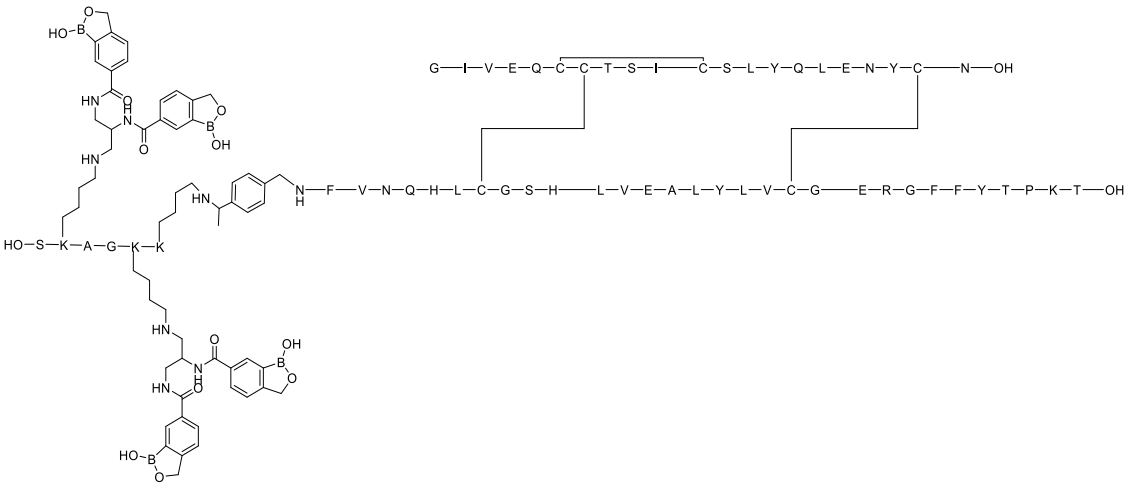
Ejemplo 475:



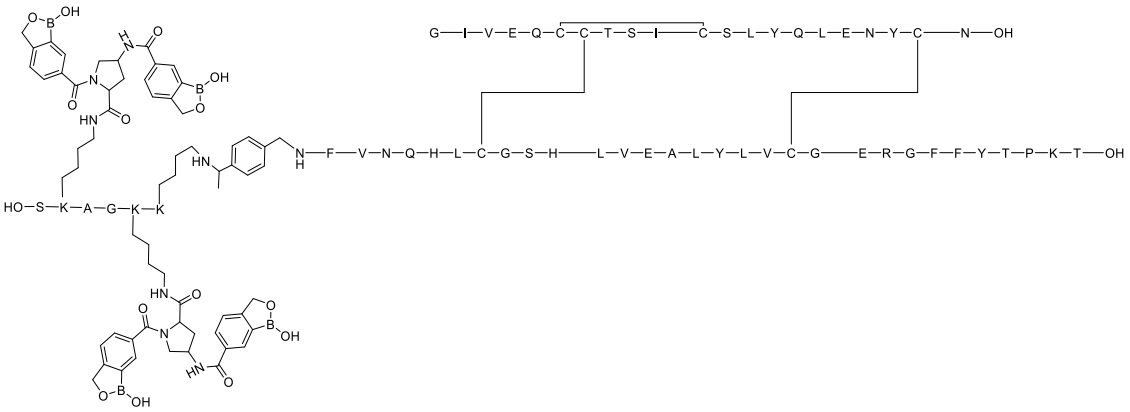
Ejemplo 476:



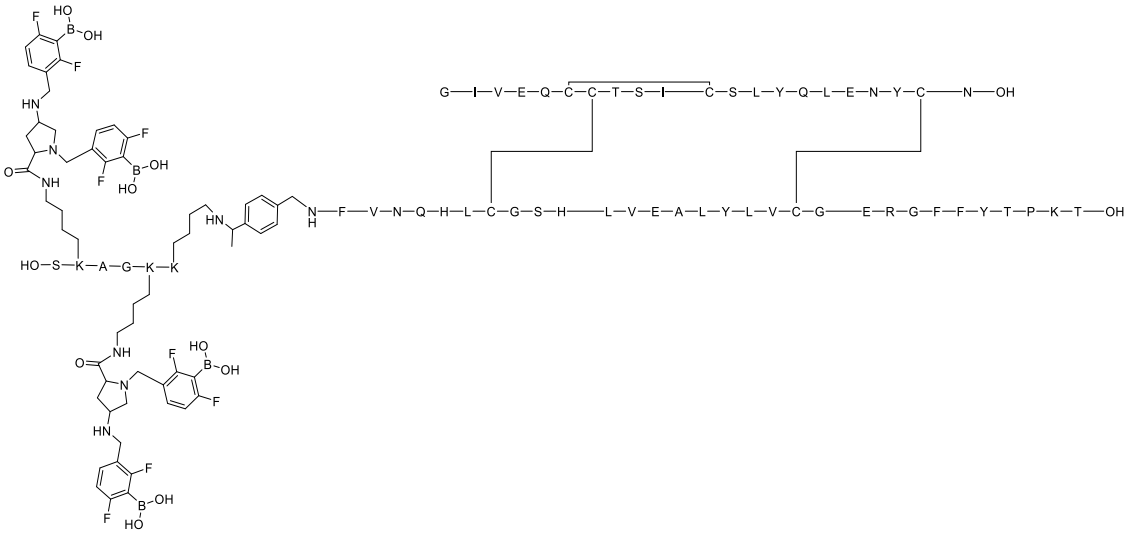
Ejemplo 477:



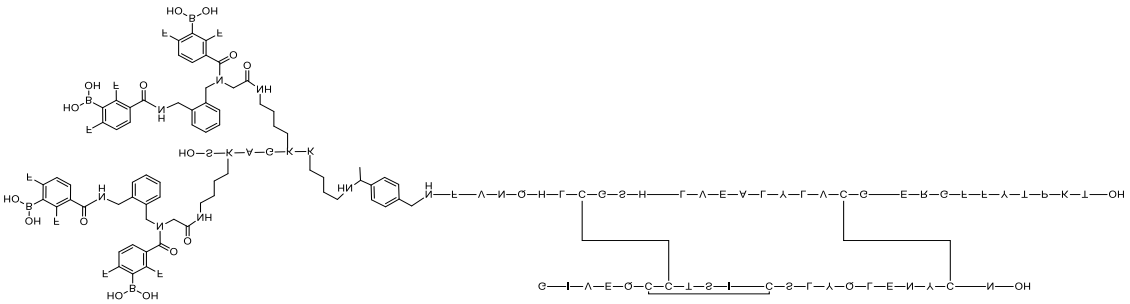
Ejemplo 478:



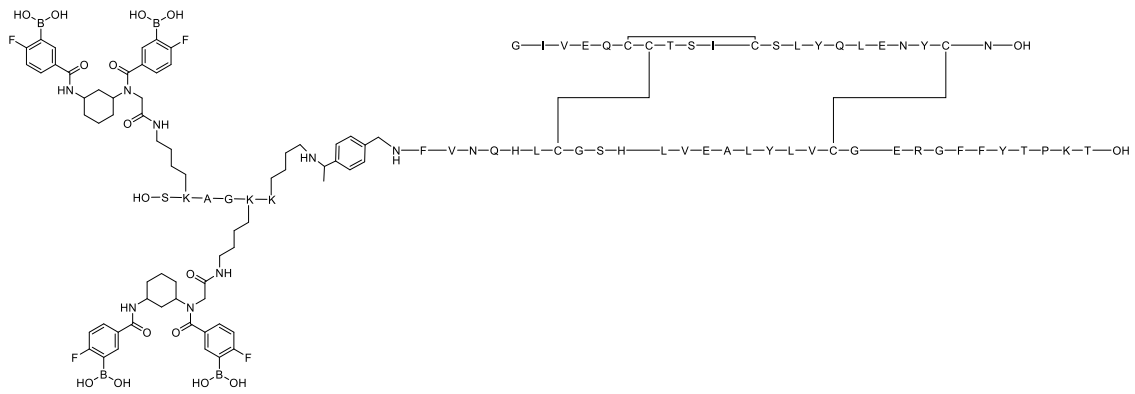
Ejemplo 479:



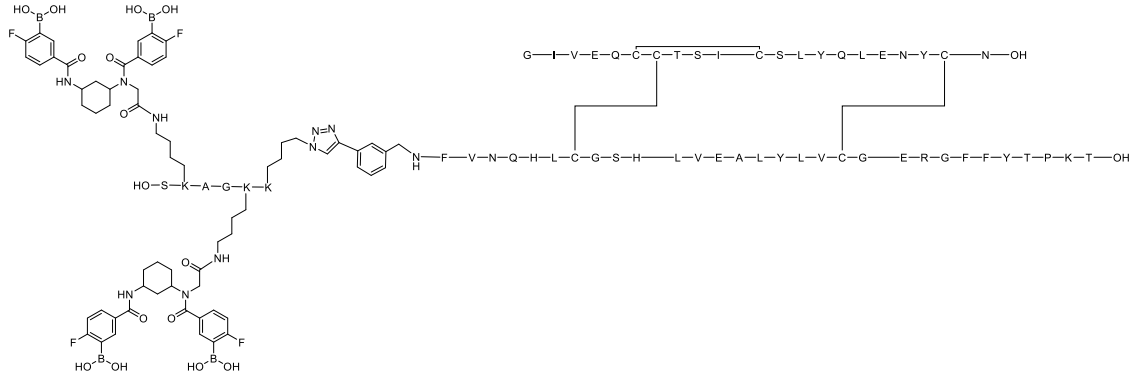
Ejemplo 480:



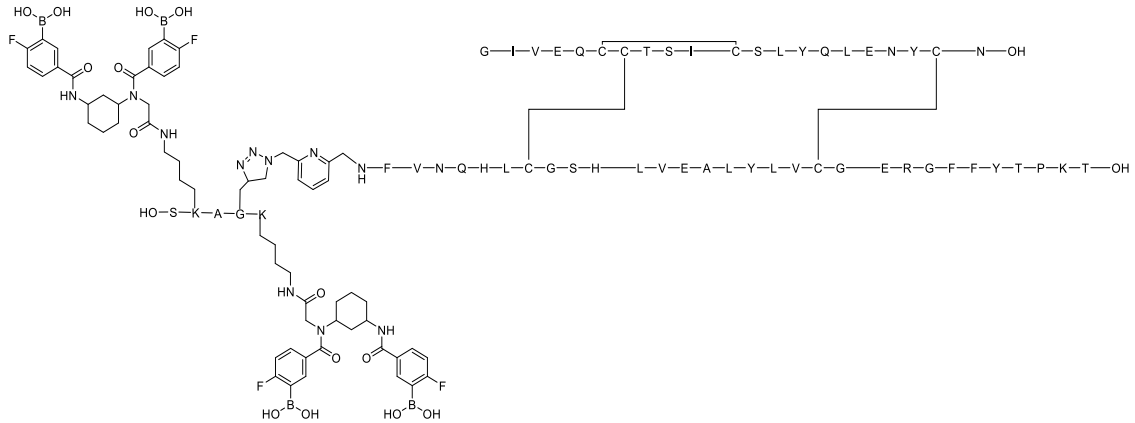
Ejemplo 481:



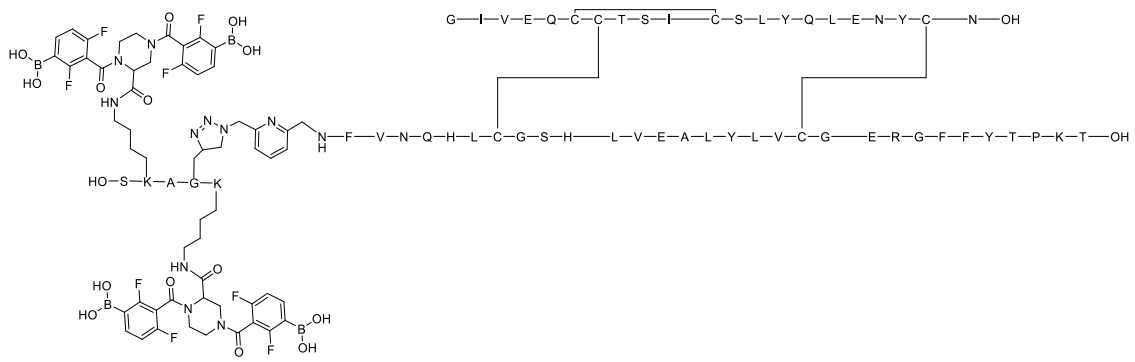
Ejemplo 482:



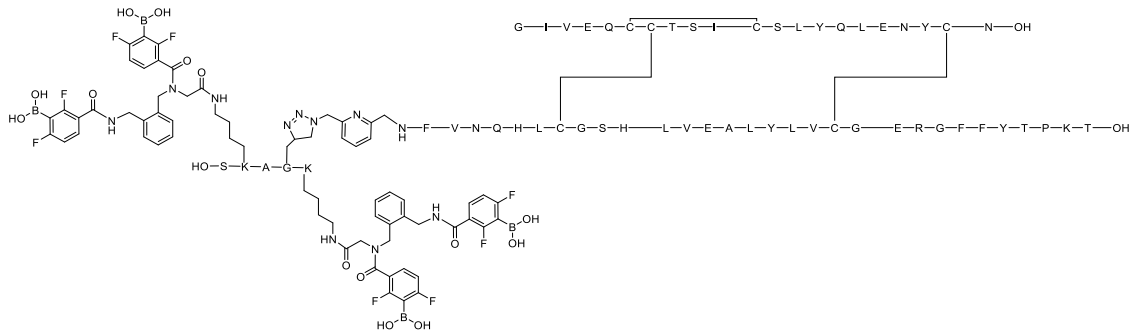
Ejemplo 483:



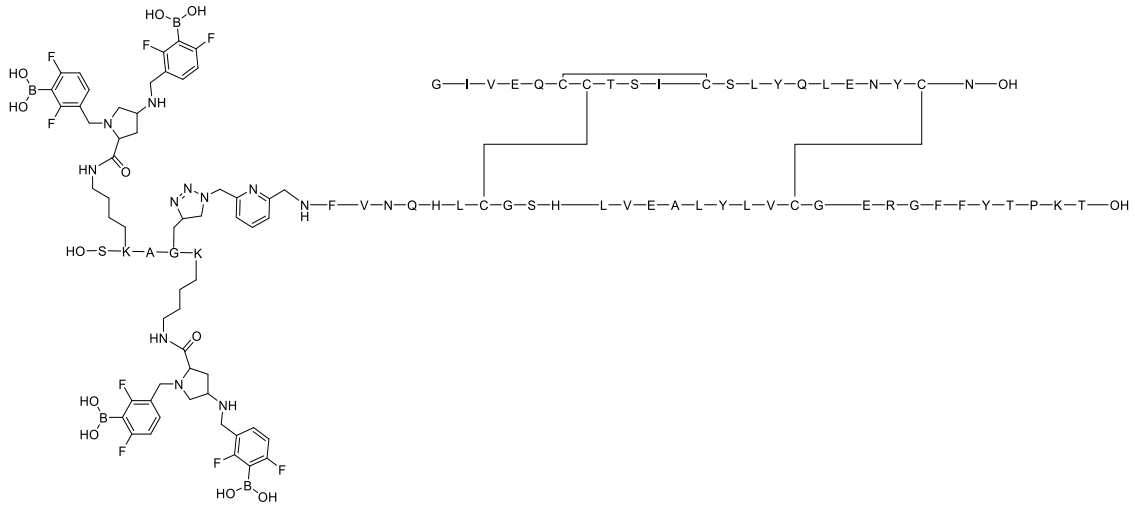
Ejemplo 484:



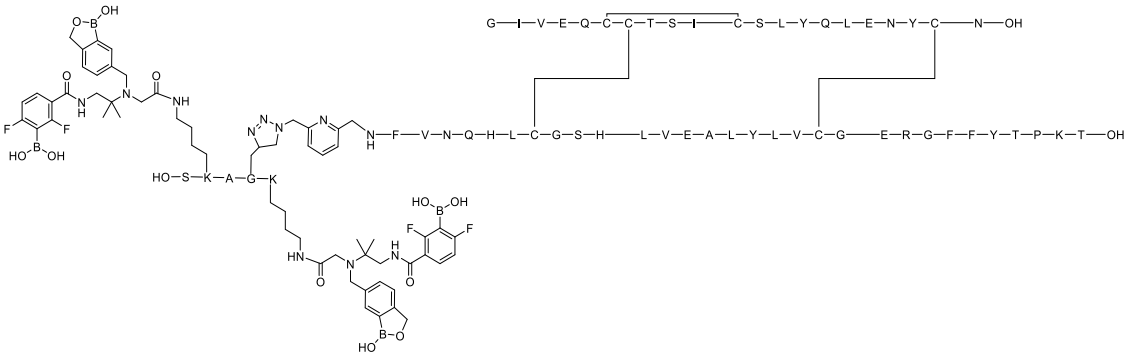
Ejemplo 485:



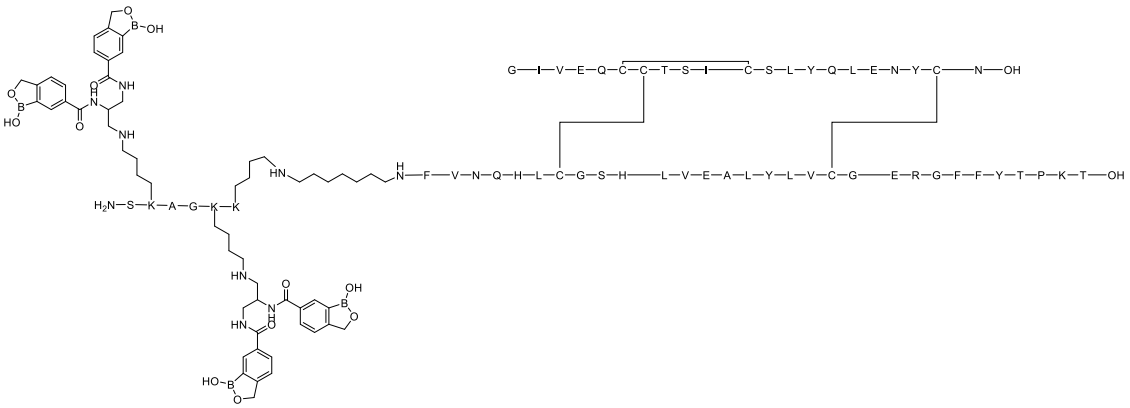
Ejemplo 486:



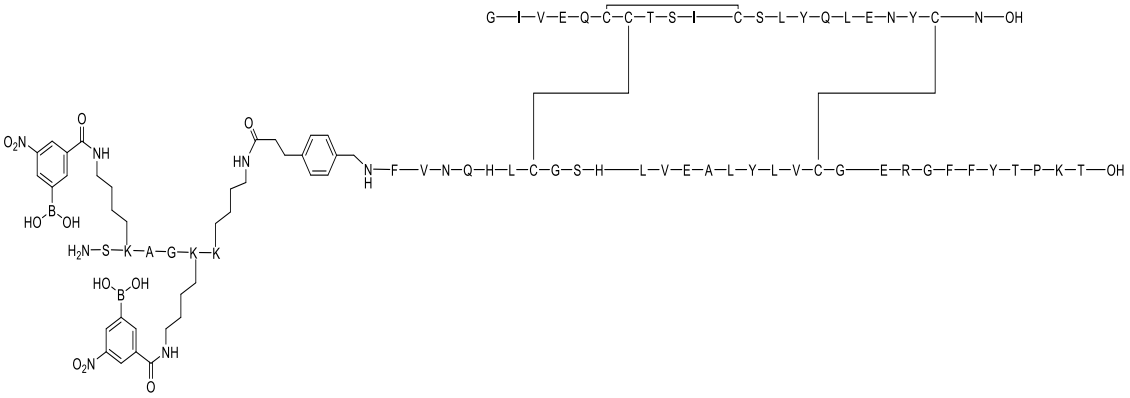
Ejemplo 487:



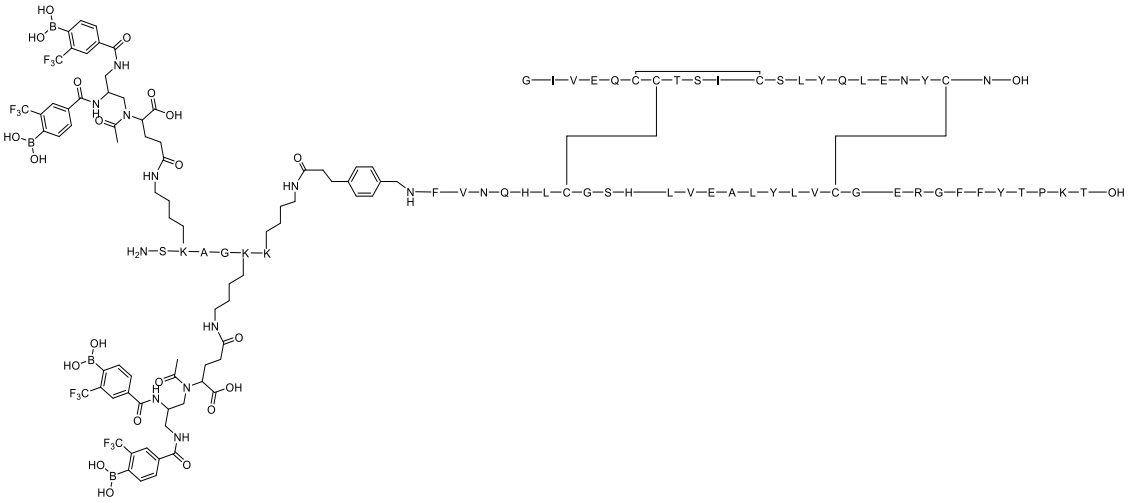
Ejemplo 488:



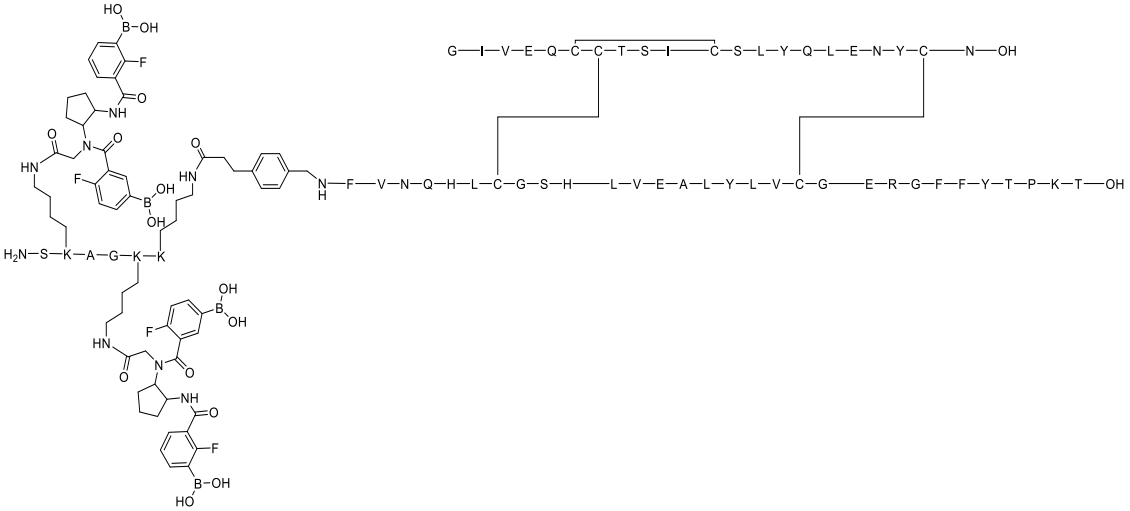
Ejemplo 489:



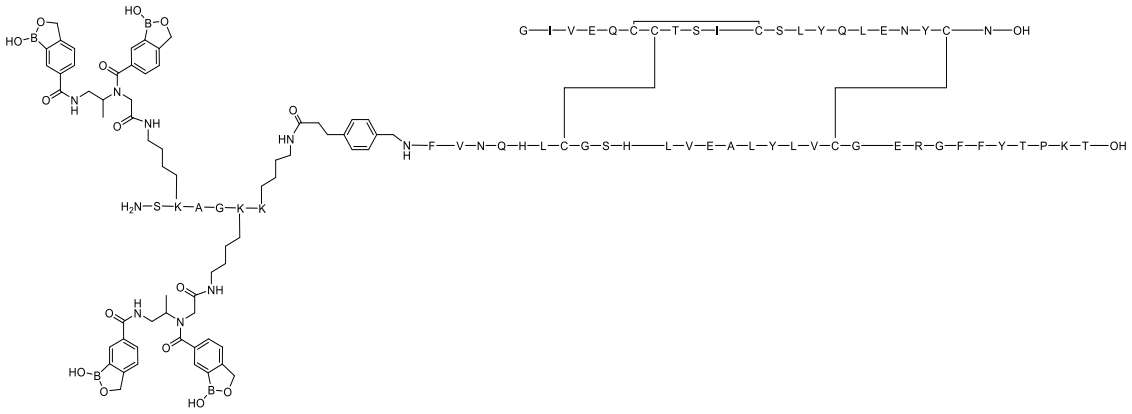
Ejemplo 490:



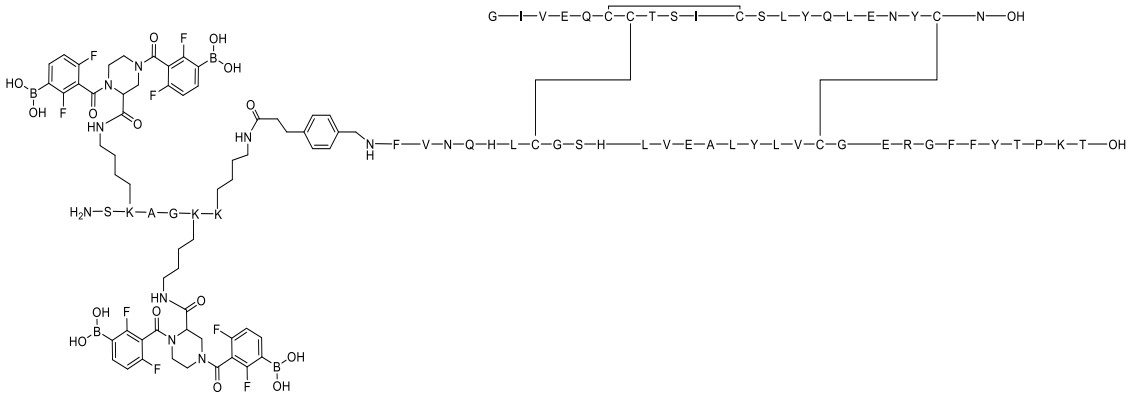
Ejemplo 491:



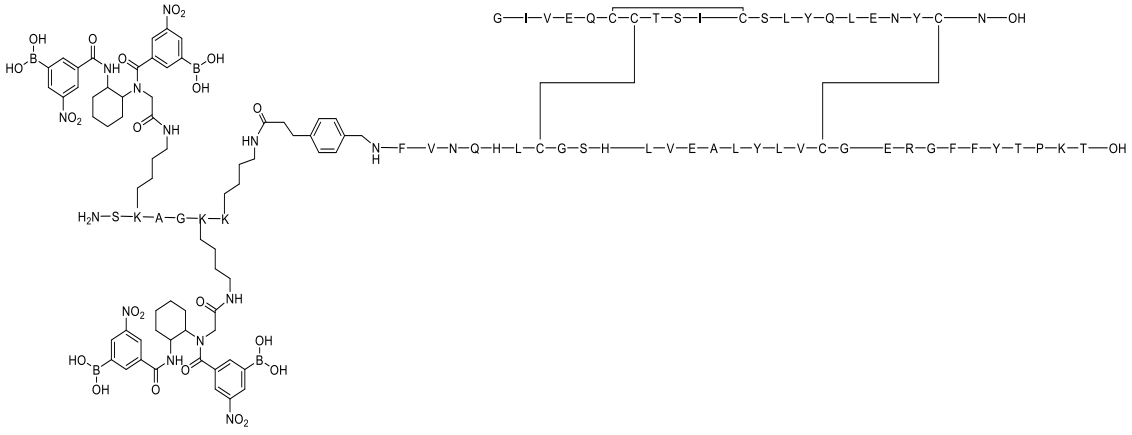
Ejemplo 492:



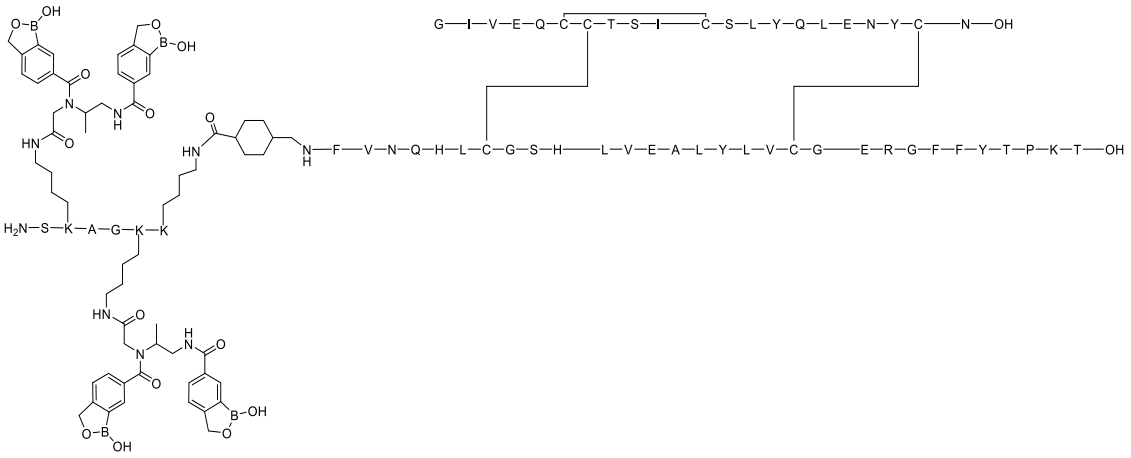
Ejemplo 493:



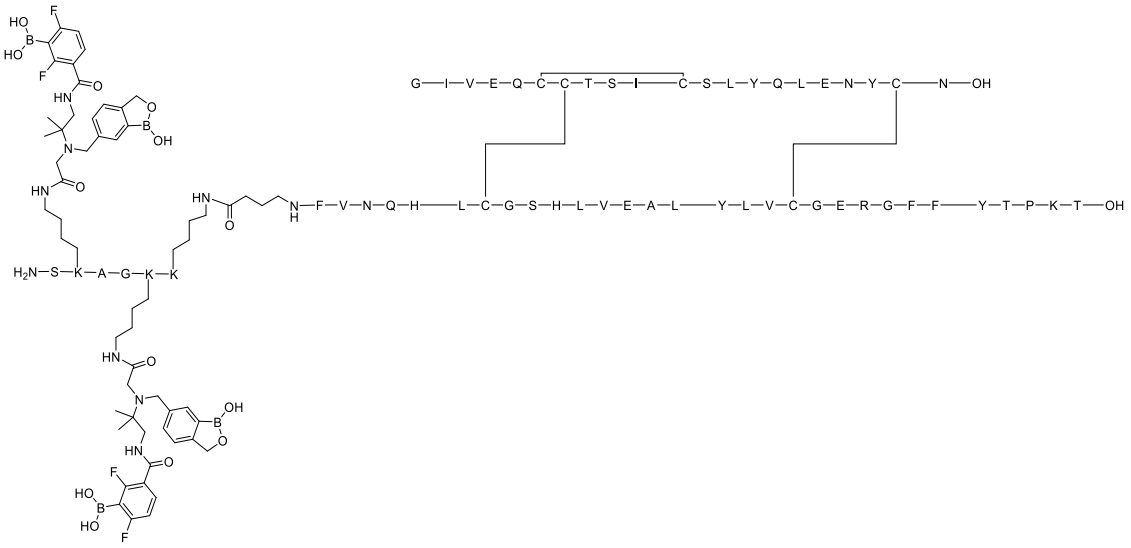
Ejemplo 494:



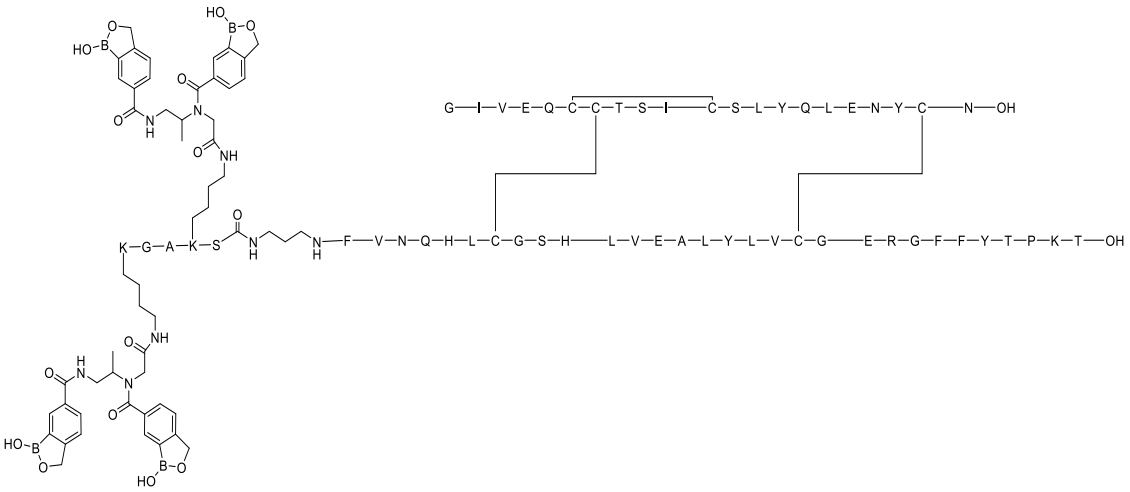
Ejemplo 495:



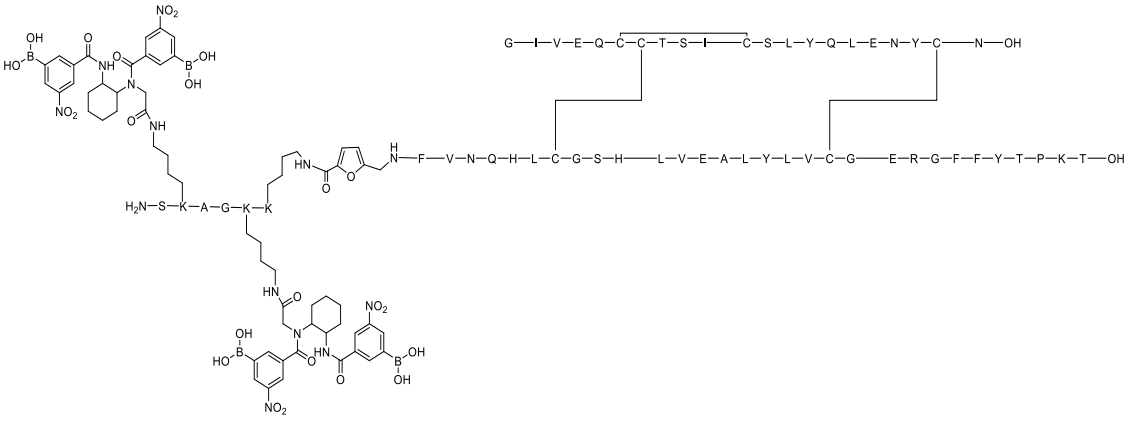
Ejemplo 496:



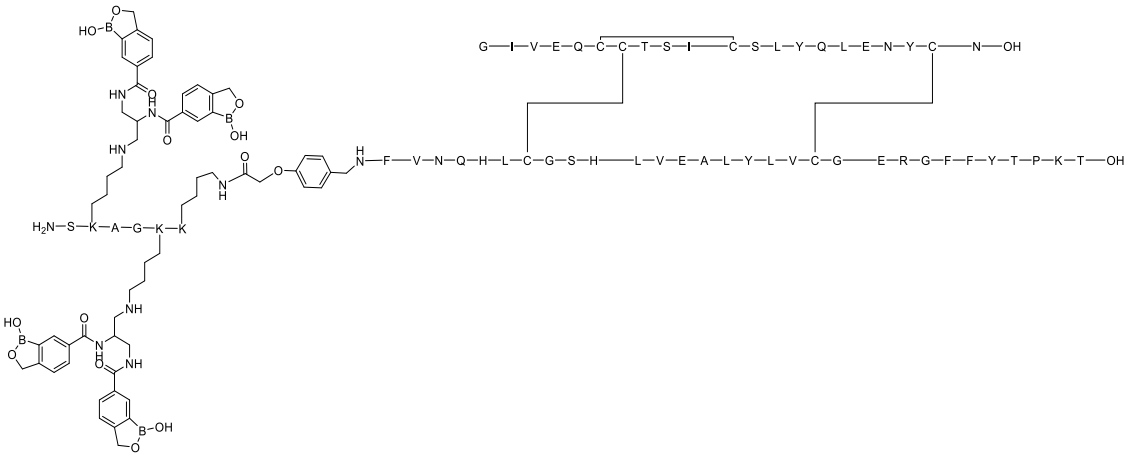
Ejemplo 497:



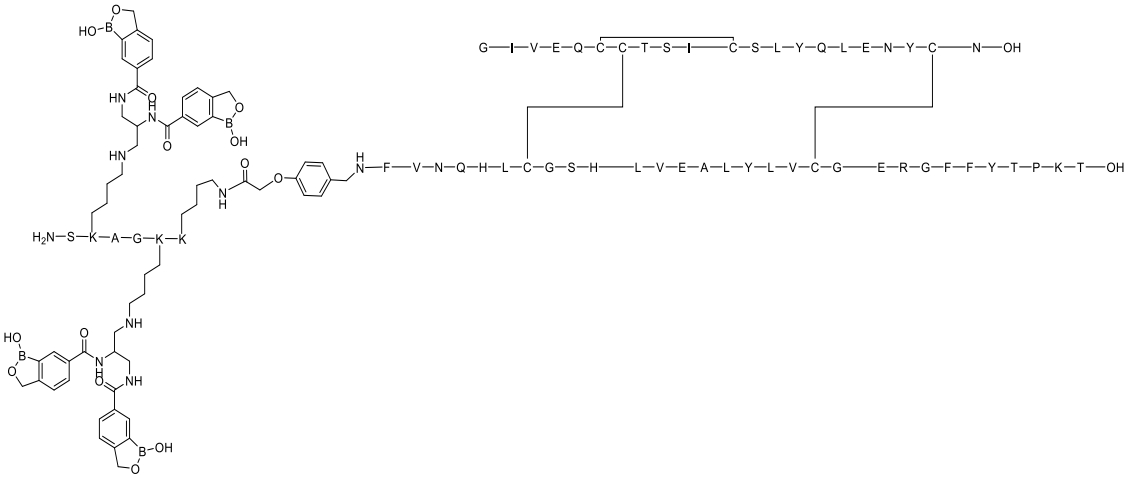
Ejemplo 498:



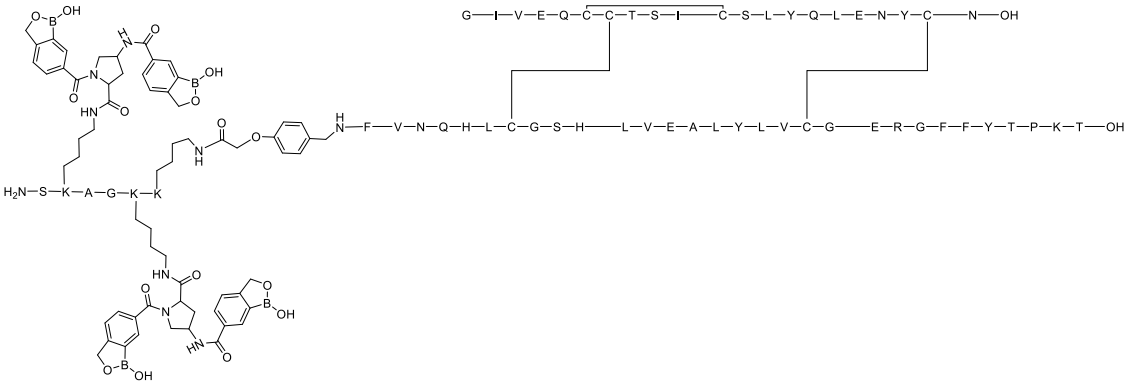
Ejemplo 499:



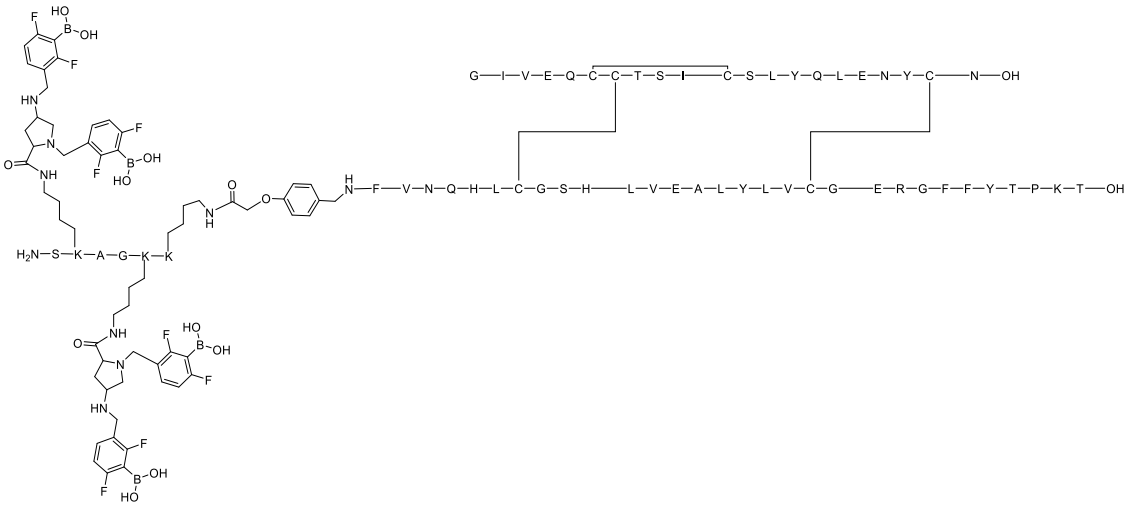
Ejemplo 500:



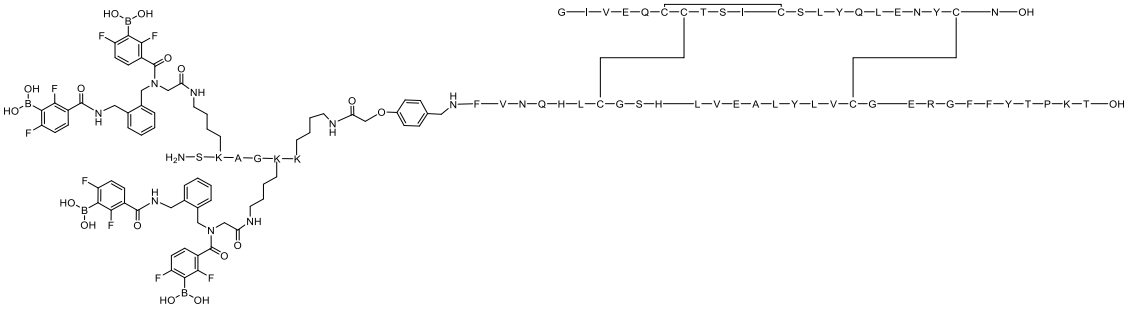
Ejemplo 501:



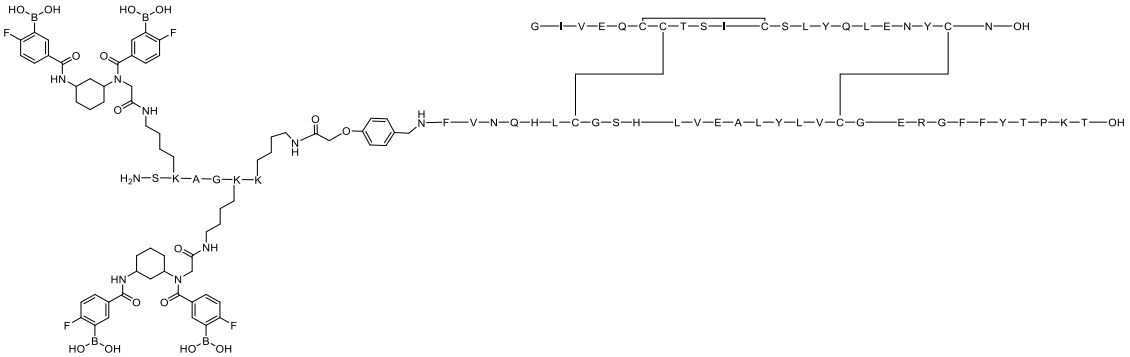
Ejemplo 502:



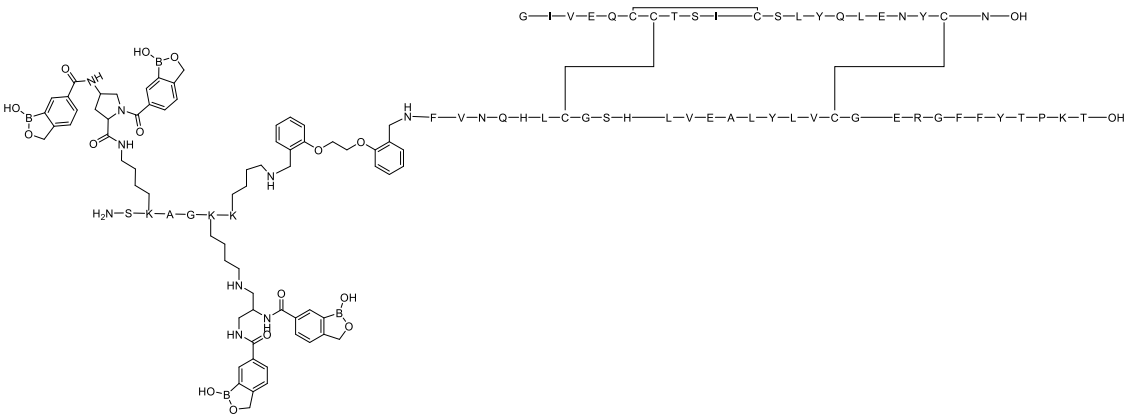
Ejemplo 503:



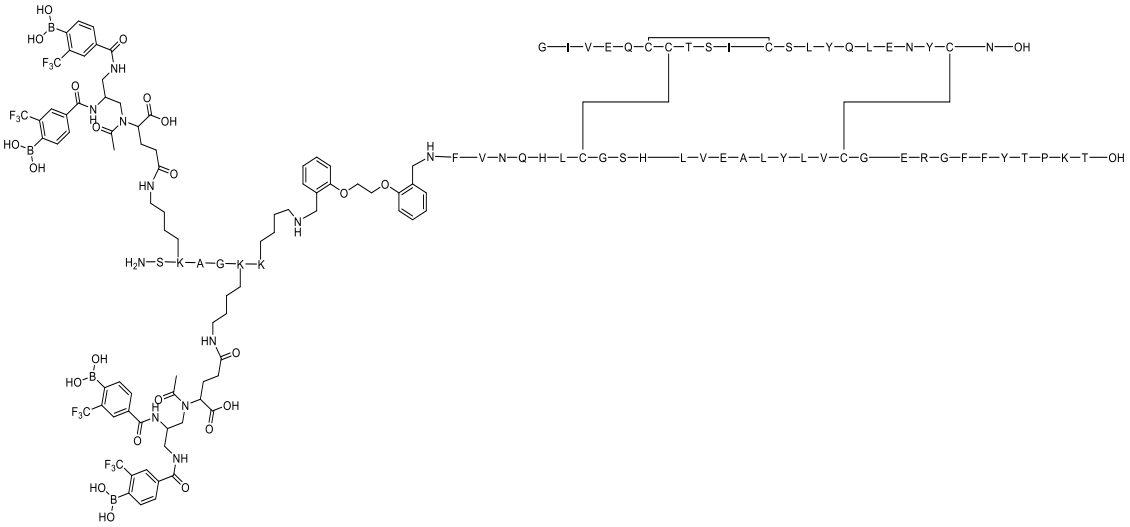
Ejemplo 504:



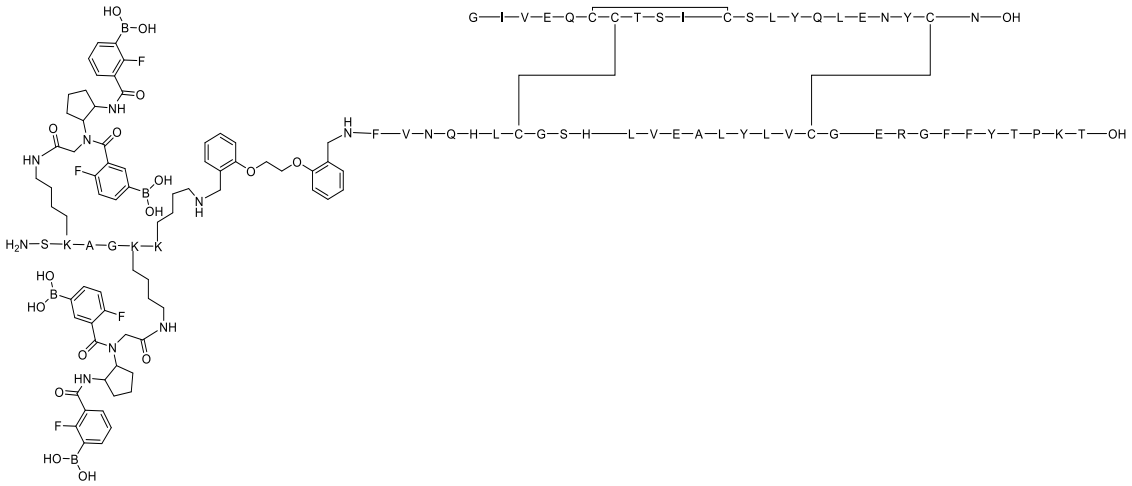
Ejemplo 505:



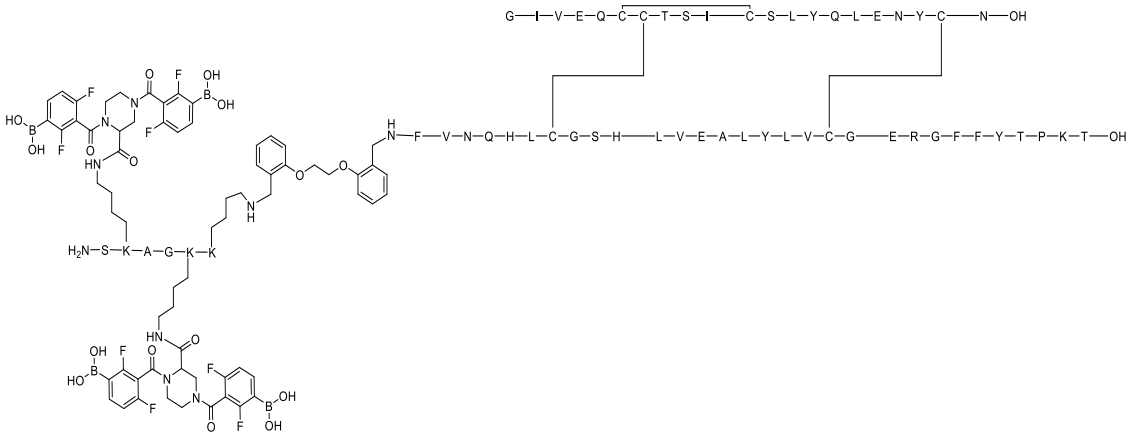
Ejemplo 506:



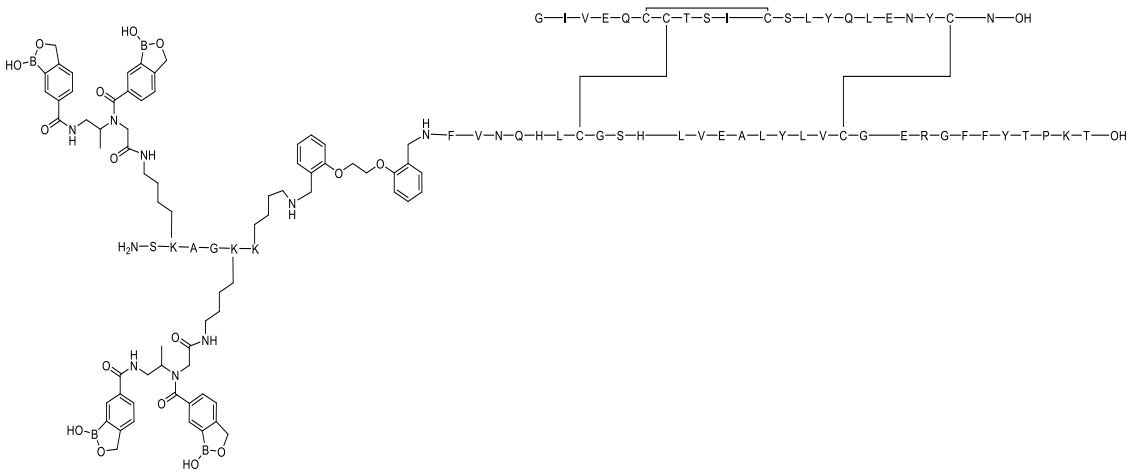
Ejemplo 507:



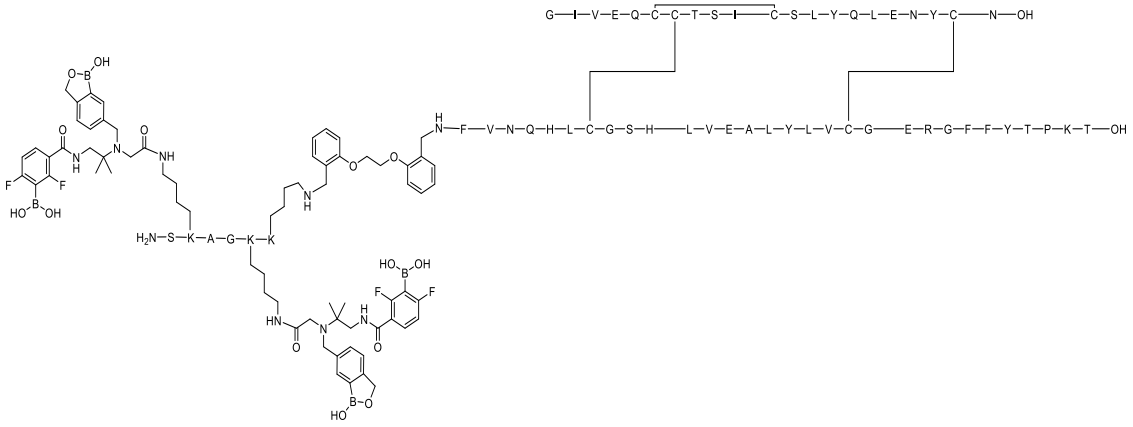
Ejemplo 508:



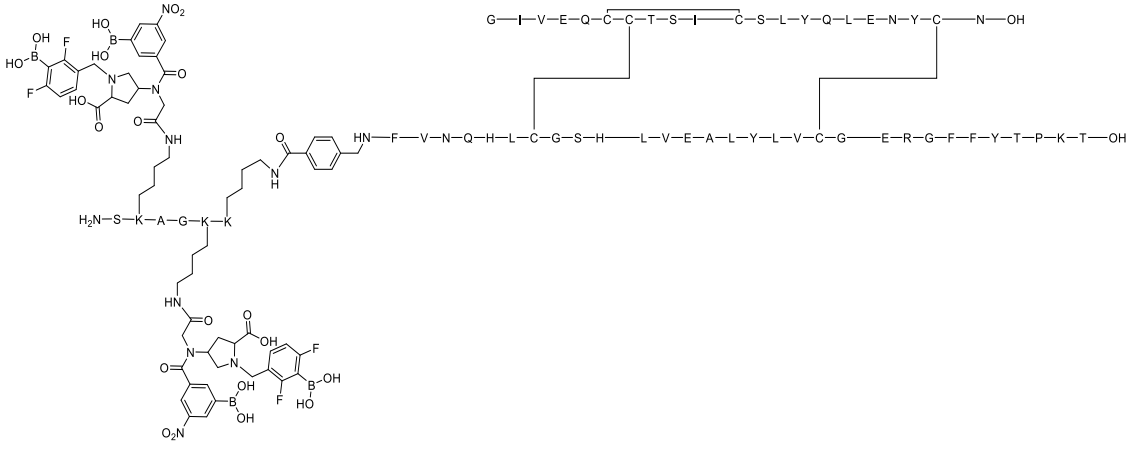
Ejemplo 509:



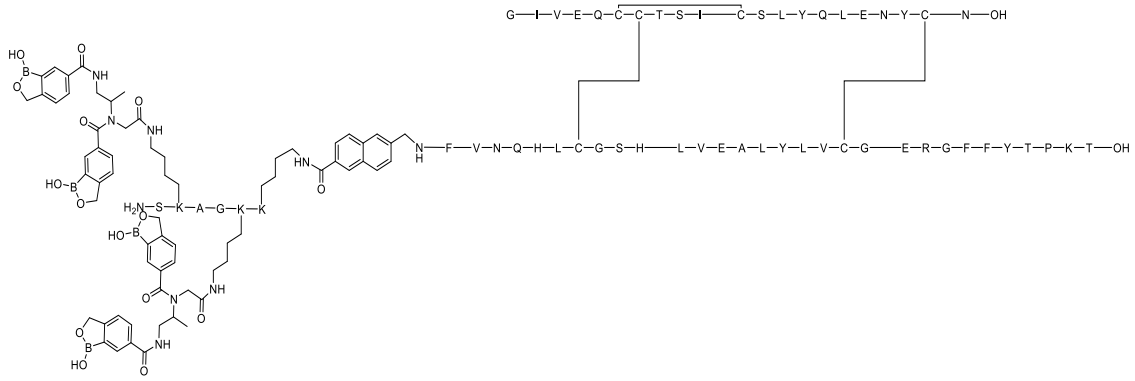
Ejemplo 510:



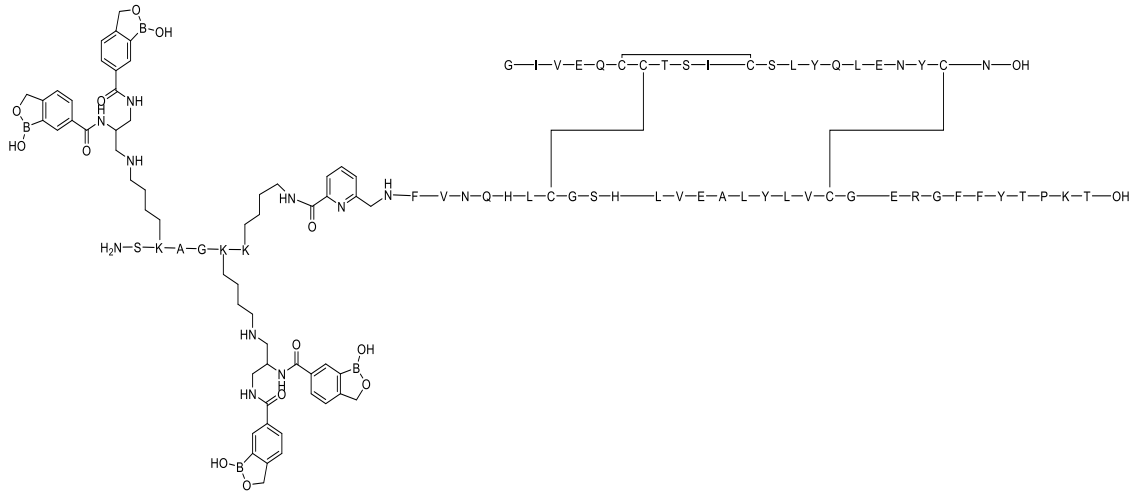
Ejemplo 511:



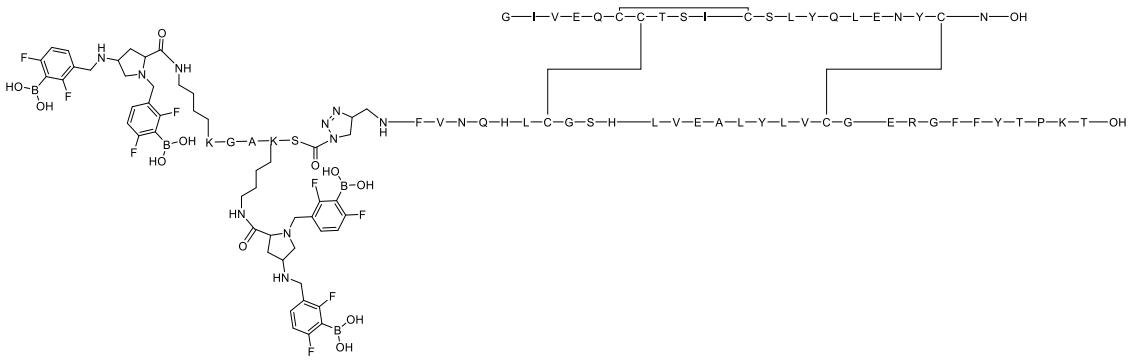
Ejemplo 512:



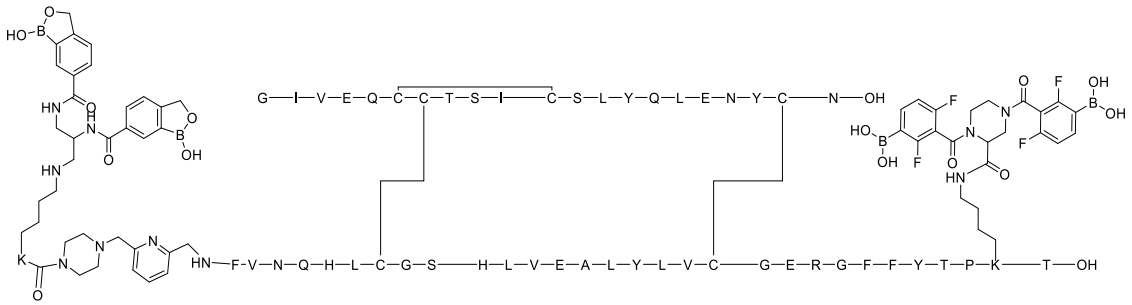
Ejemplo 513:



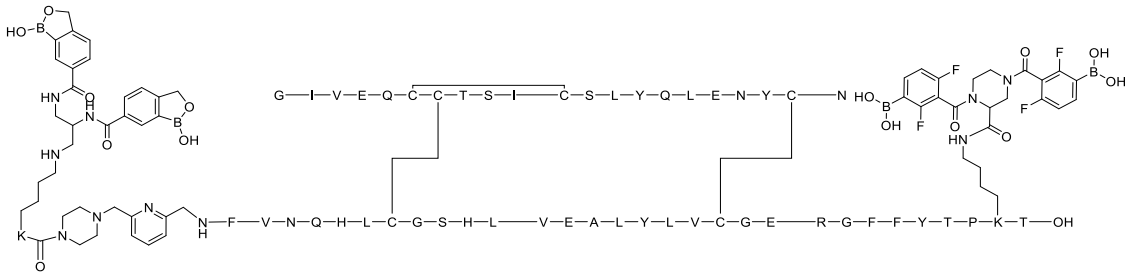
Ejemplo 514:



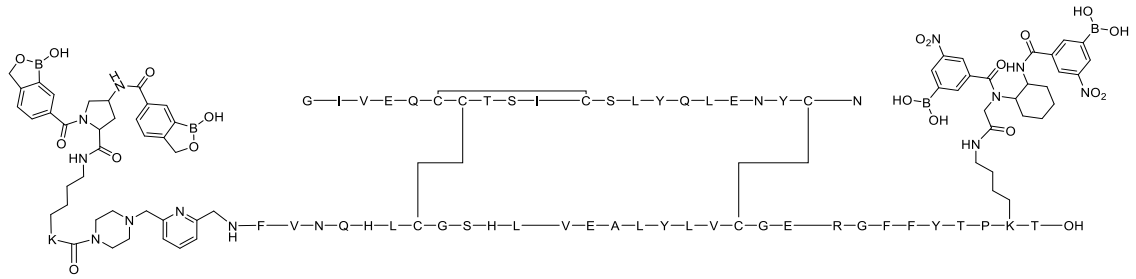
Ejemplo 515:



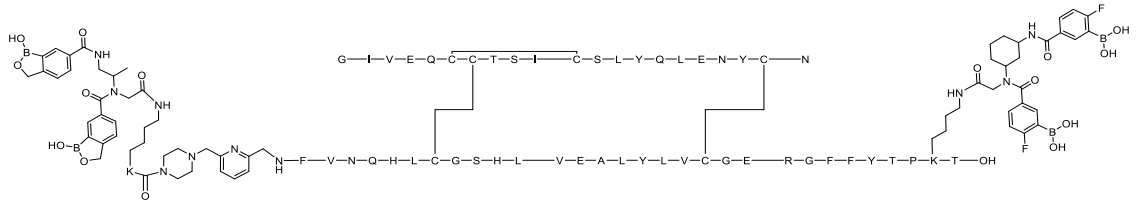
Ejemplo 516:



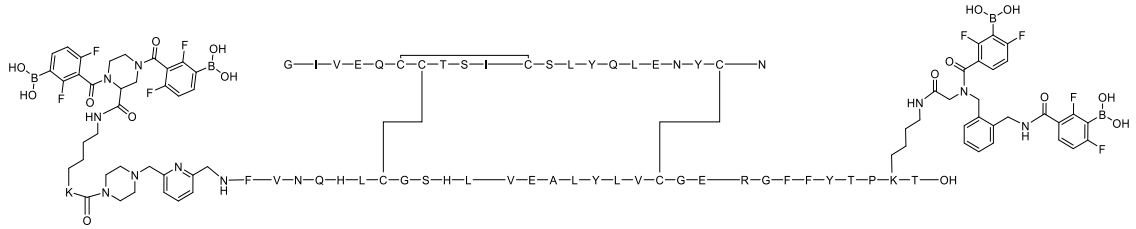
Ejemplo 517:



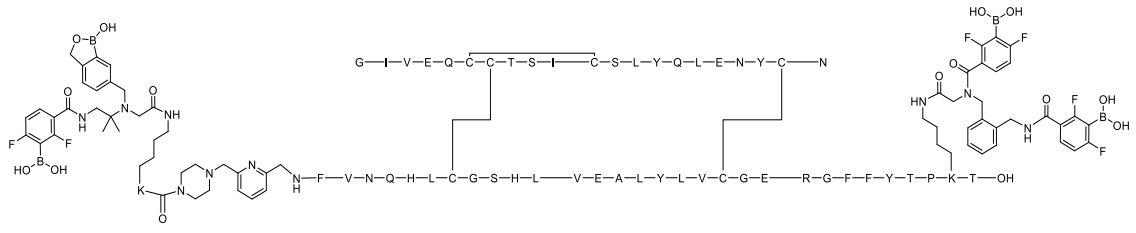
Ejemplo 518:



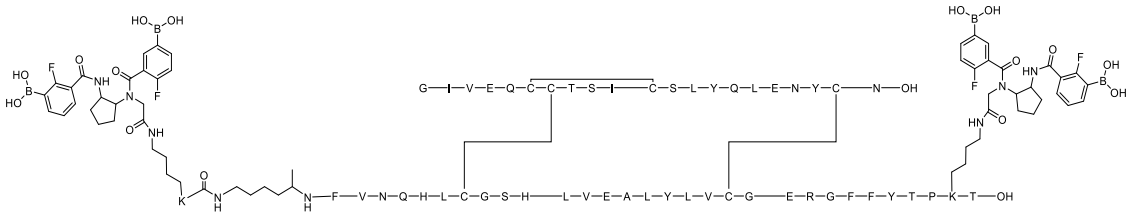
Ejemplo 519:



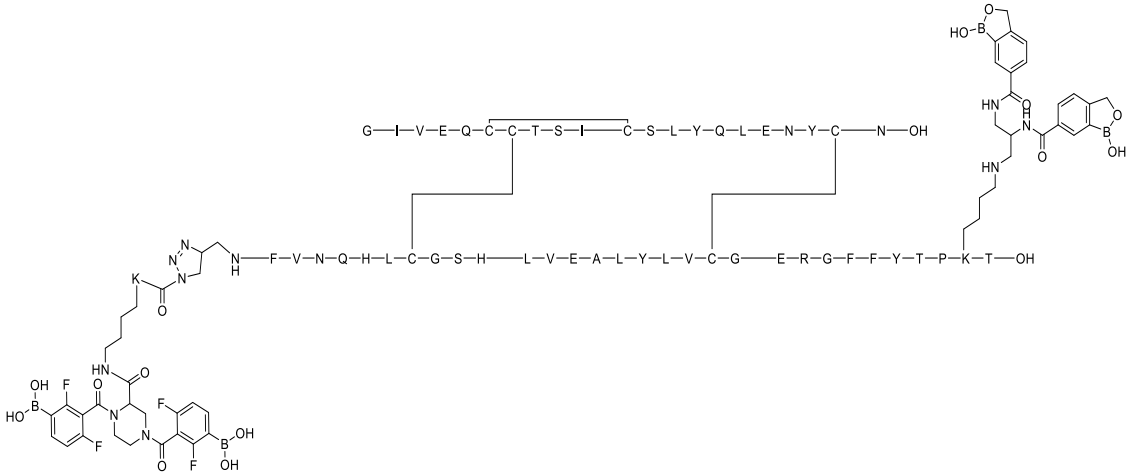
Ejemplo 520:



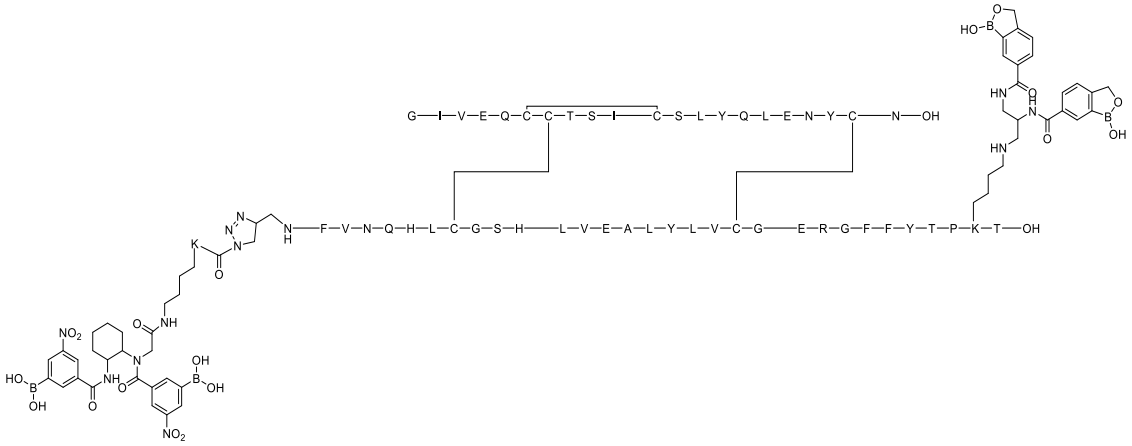
Ejemplo 521:



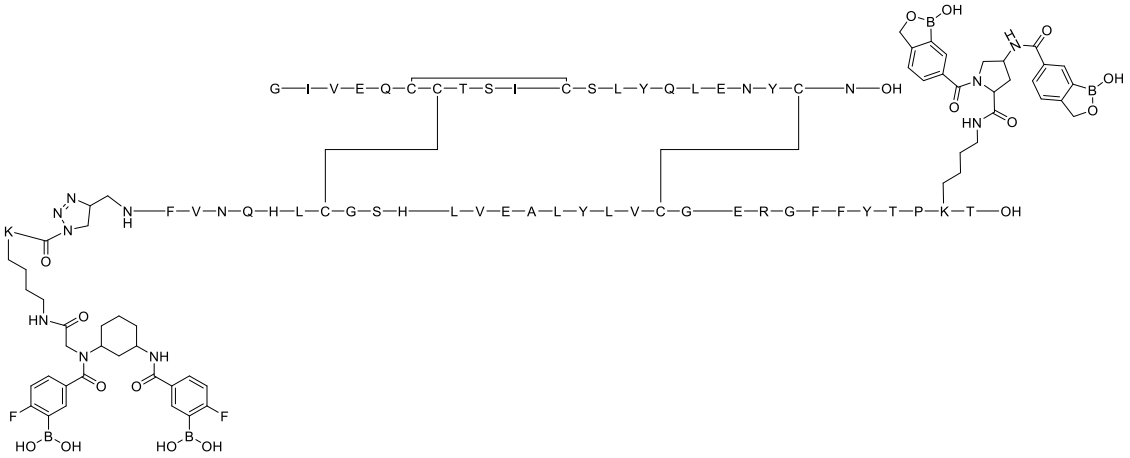
Ejemplo 522:



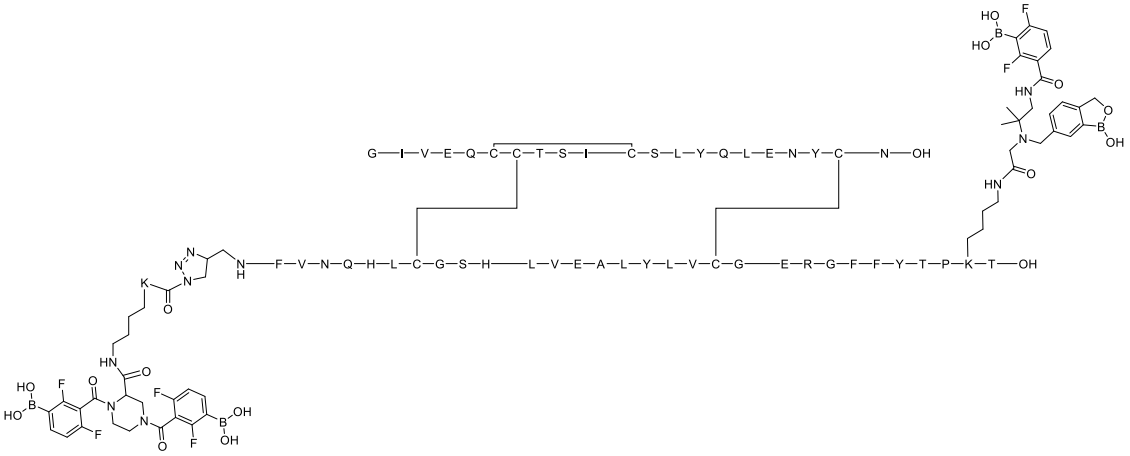
Ejemplo 523:



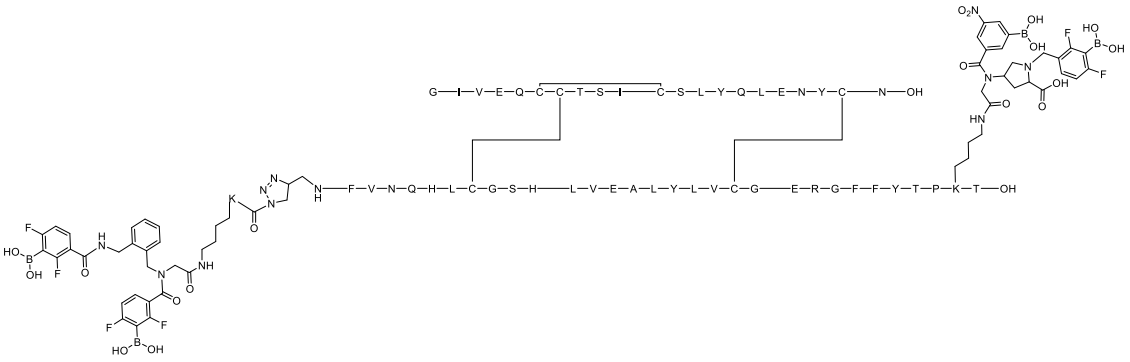
Ejemplo 524:



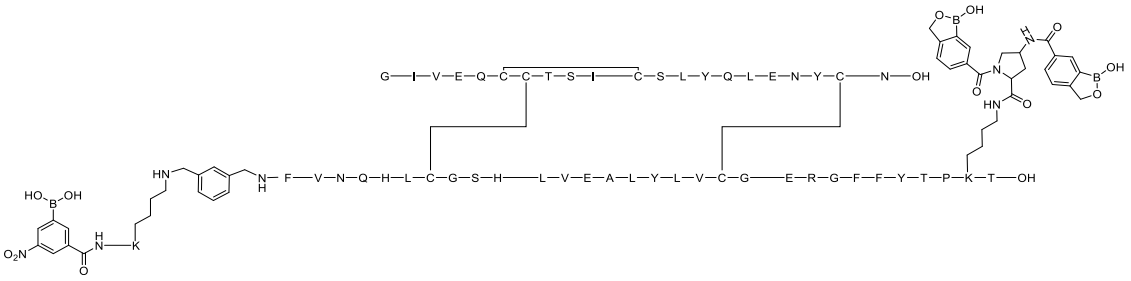
Ejemplo 525:



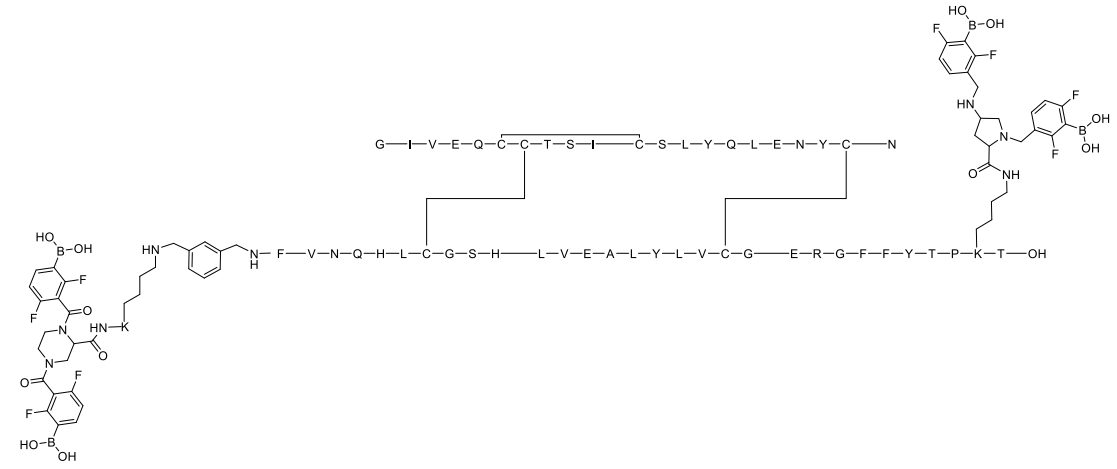
Ejemplo 526:



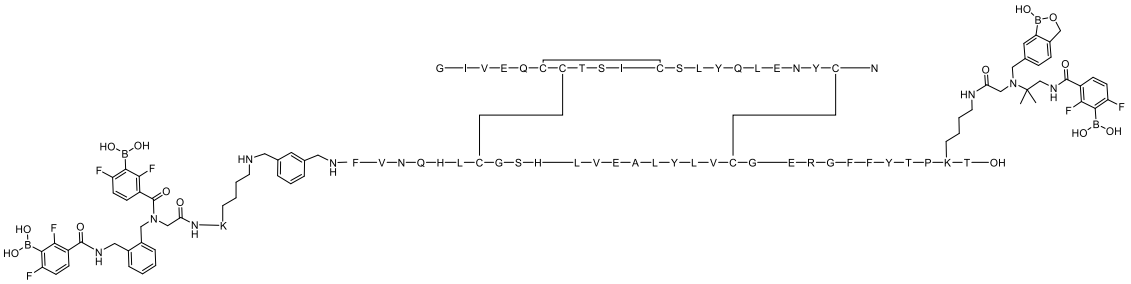
Ejemplo 527:



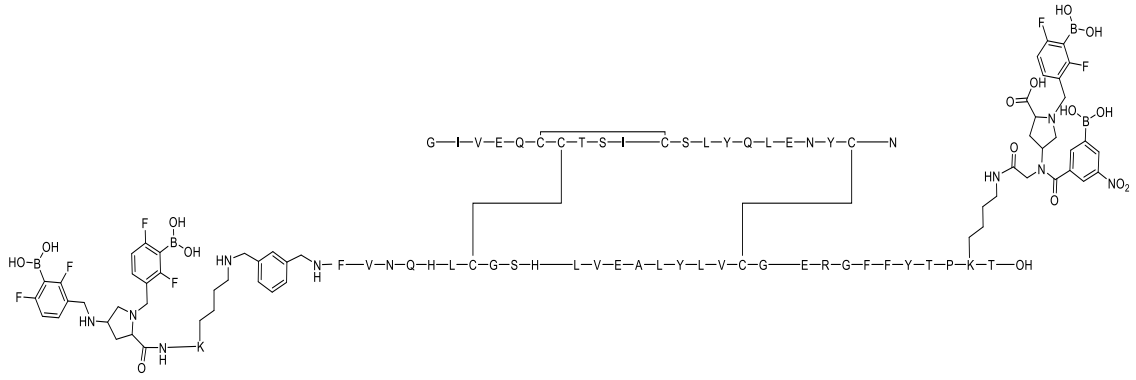
Ejemplo 528:



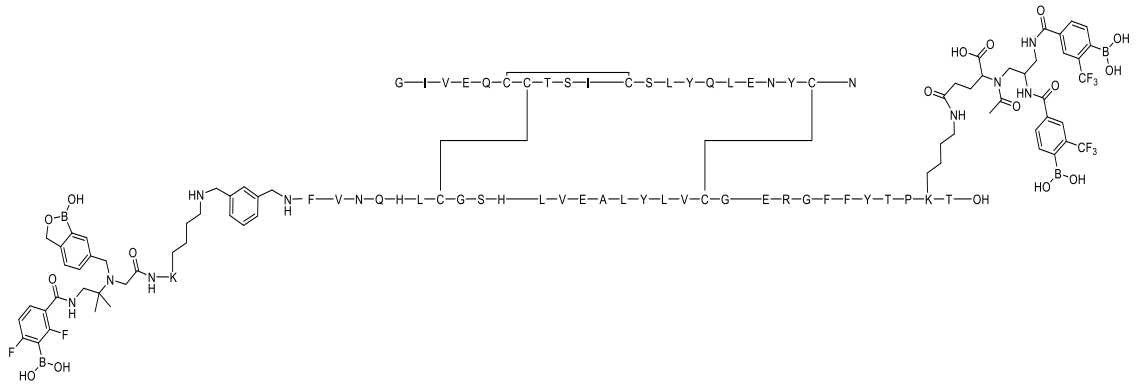
Ejemplo 529:



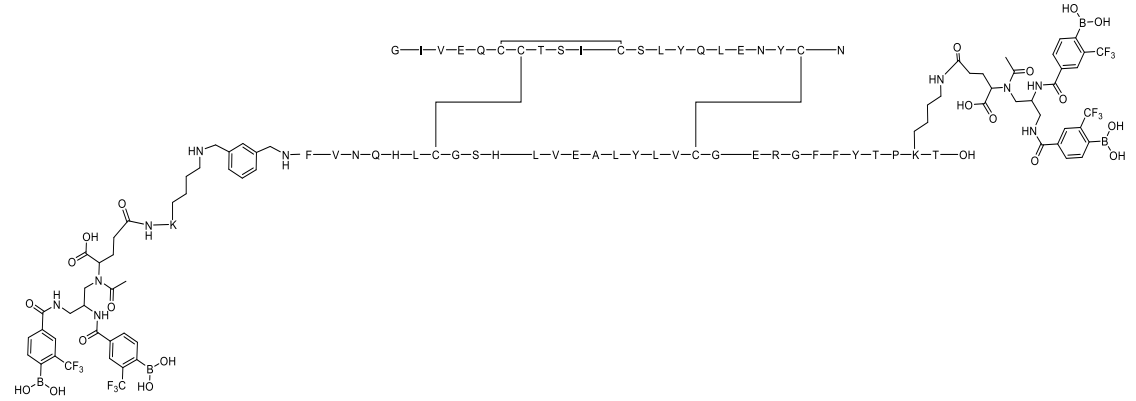
Ejemplo 530:



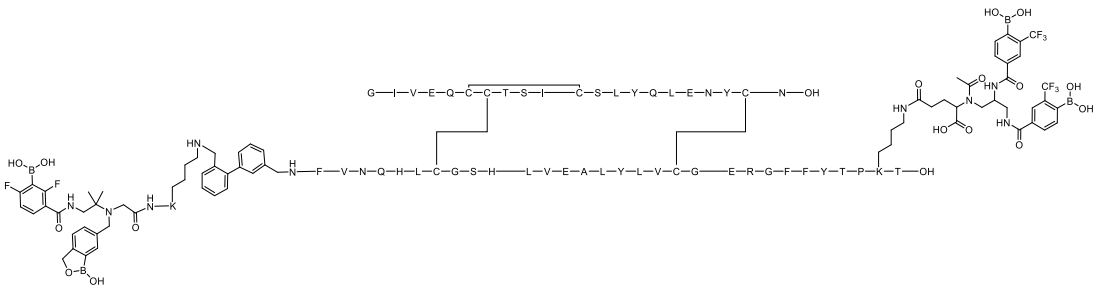
Ejemplo 531:



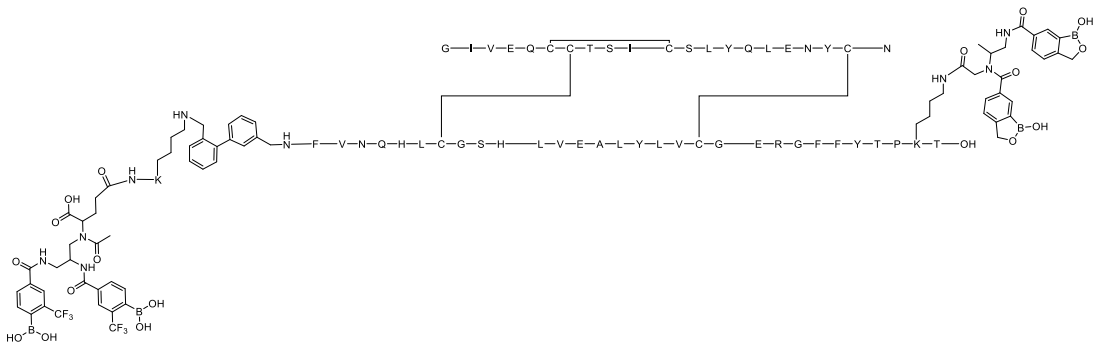
Ejemplo 532:



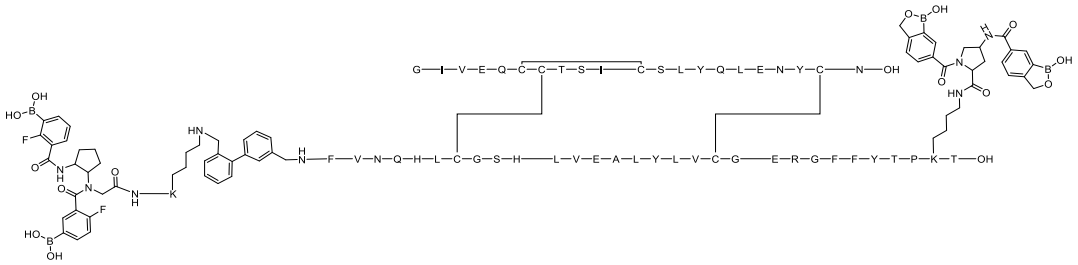
Ejemplo 533:



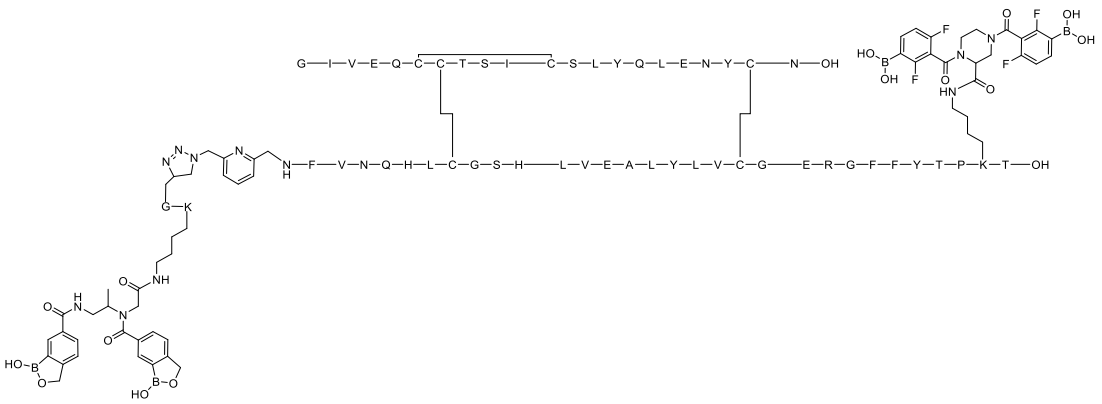
Ejemplo 534:



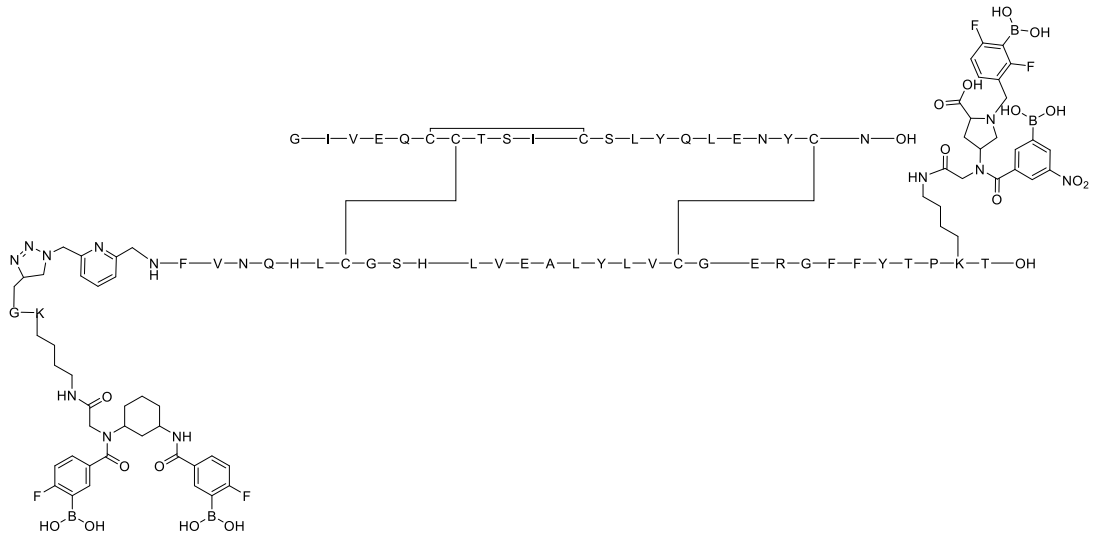
Ejemplo 535:



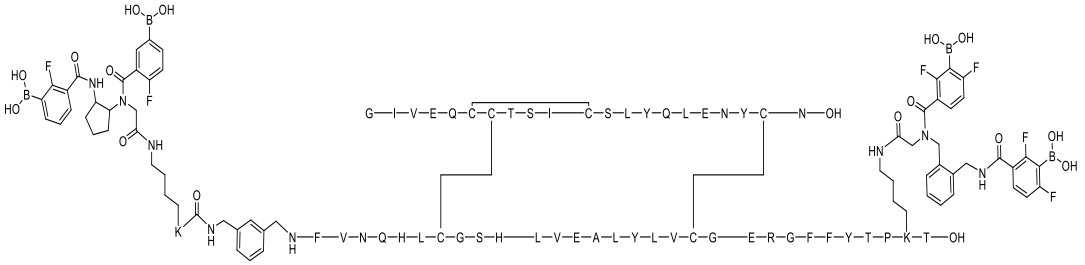
Ejemplo 536:



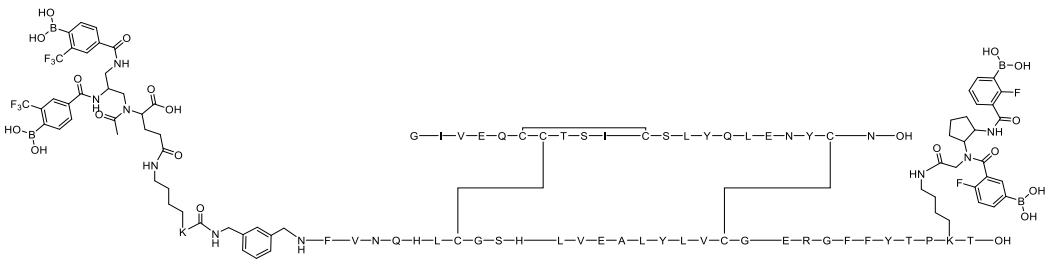
Ejemplo 537:



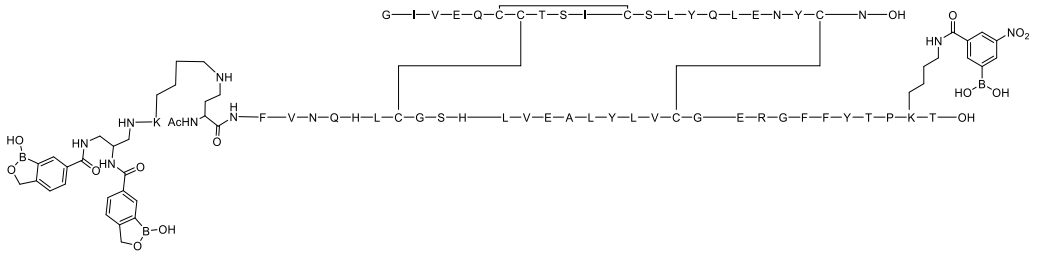
Ejemplo 538:



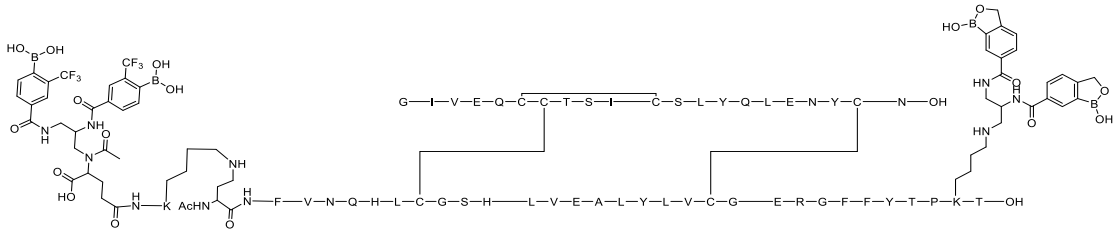
Ejemplo 539:



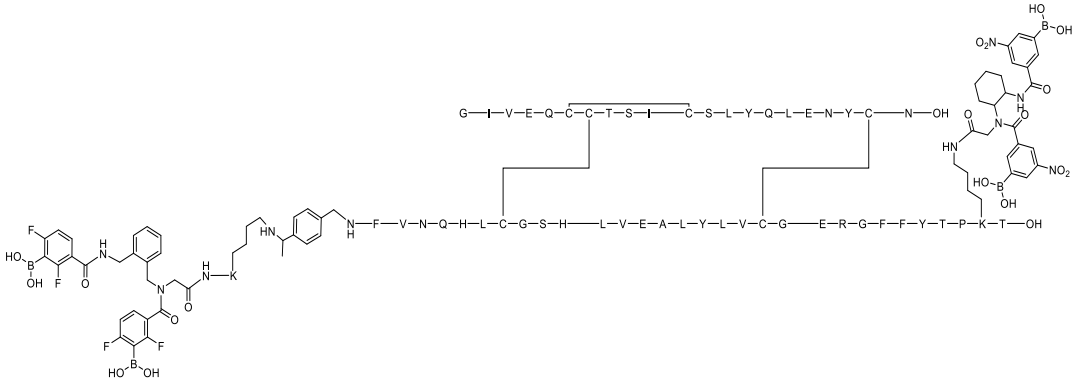
Ejemplo 540:



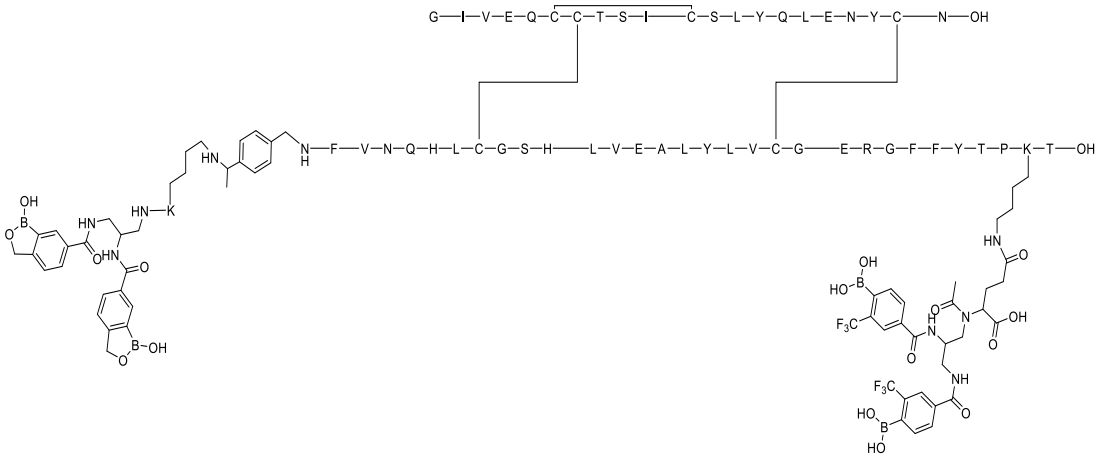
Ejemplo 541:



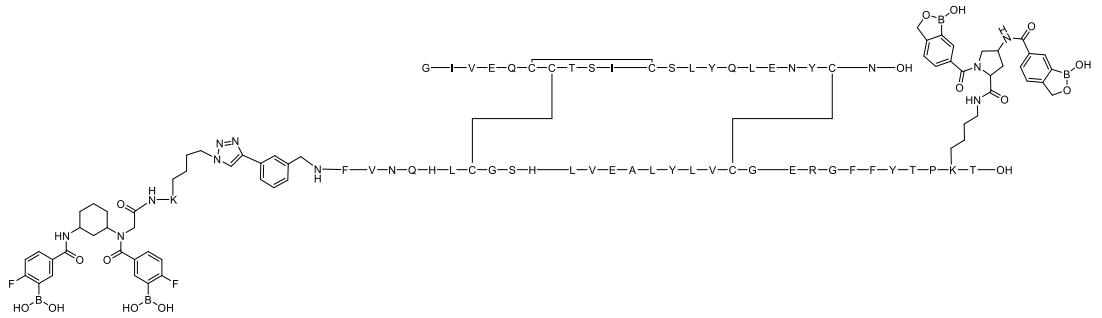
Ejemplo 542:



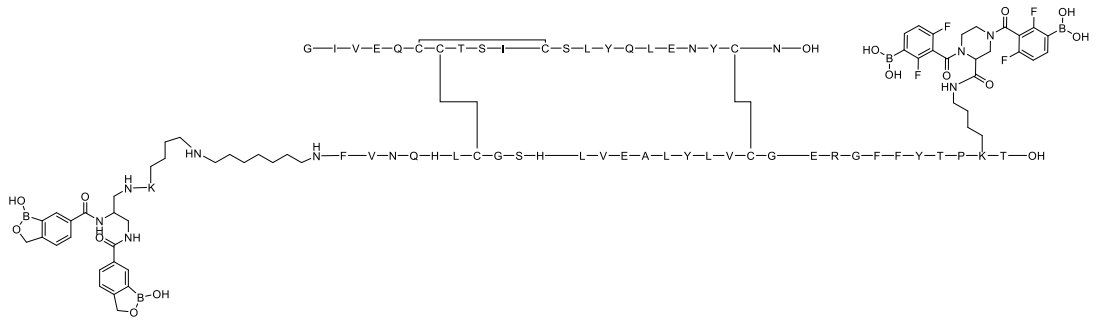
Ejemplo 543:



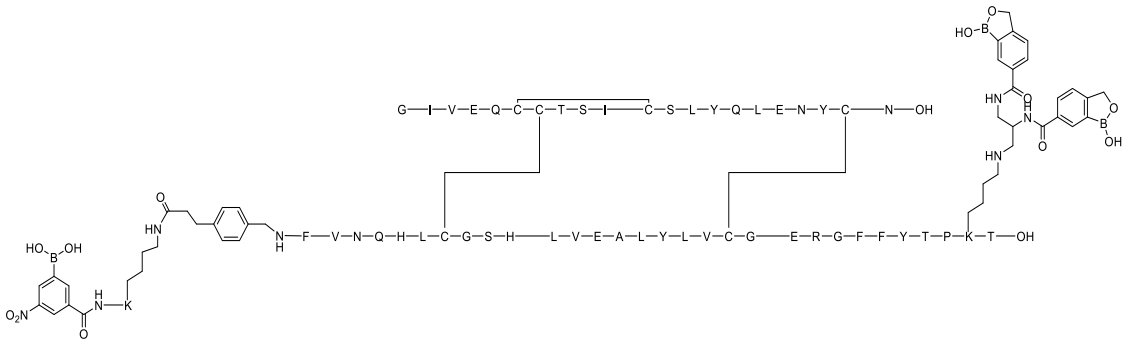
Ejemplo 544:



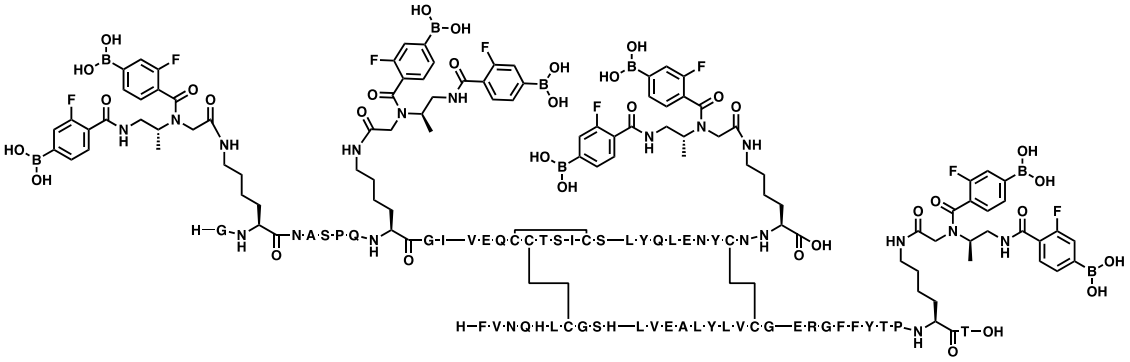
Ejemplo 545:



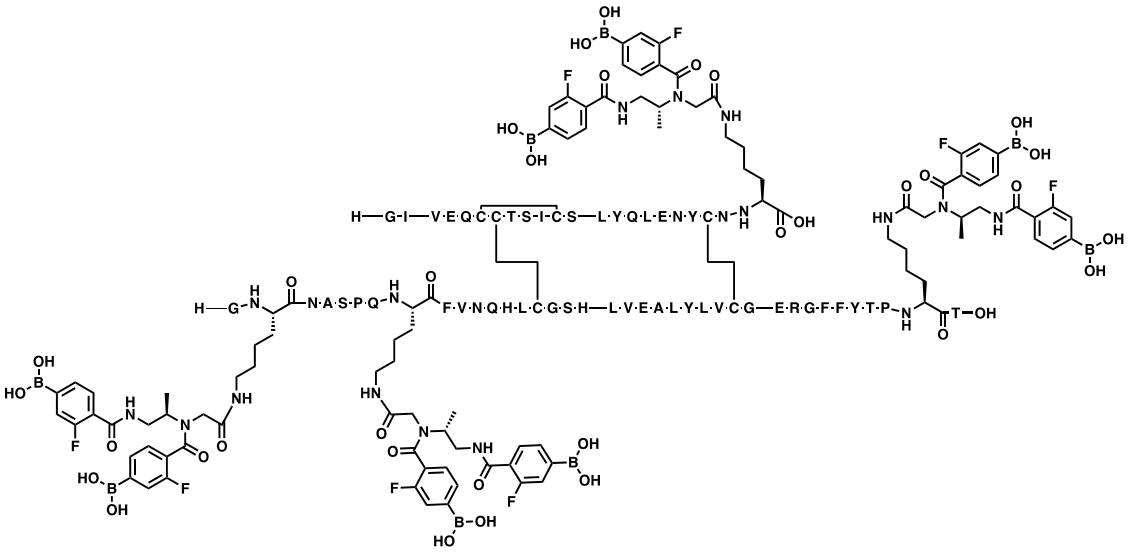
Ejemplo 546:



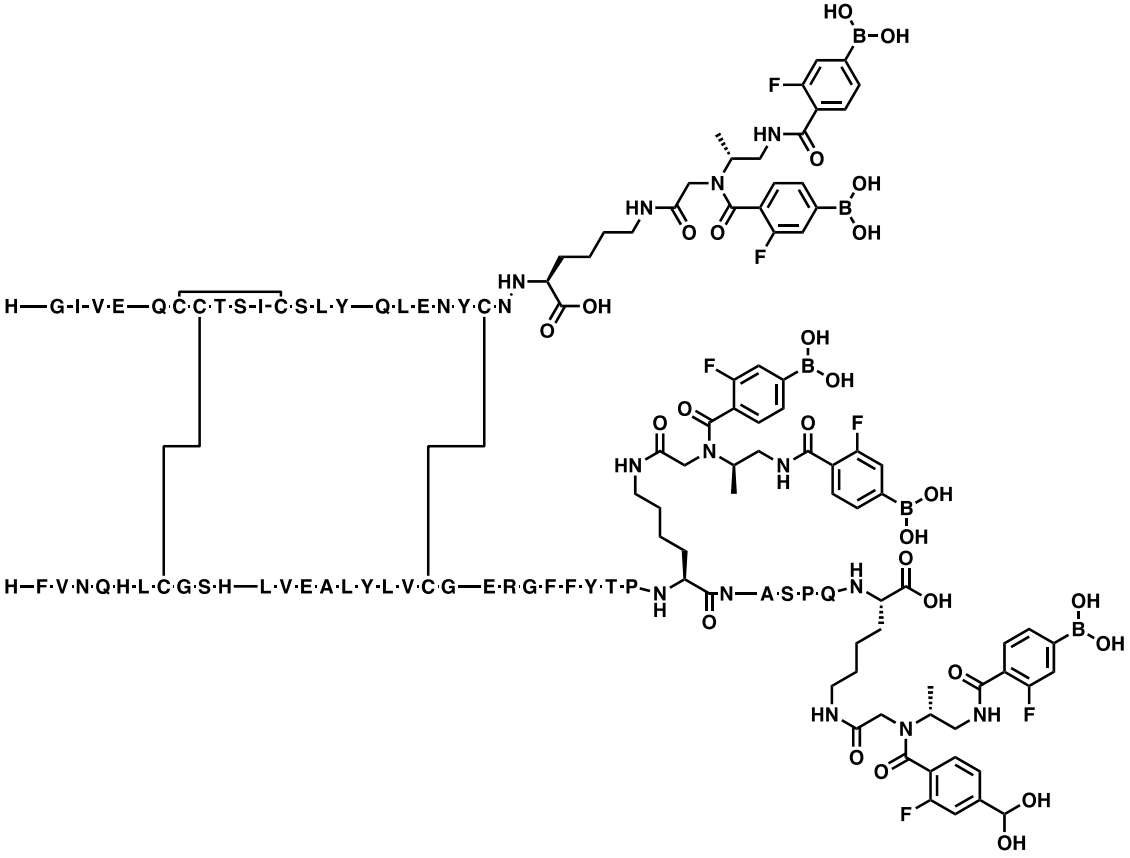
Ejemplo 547:



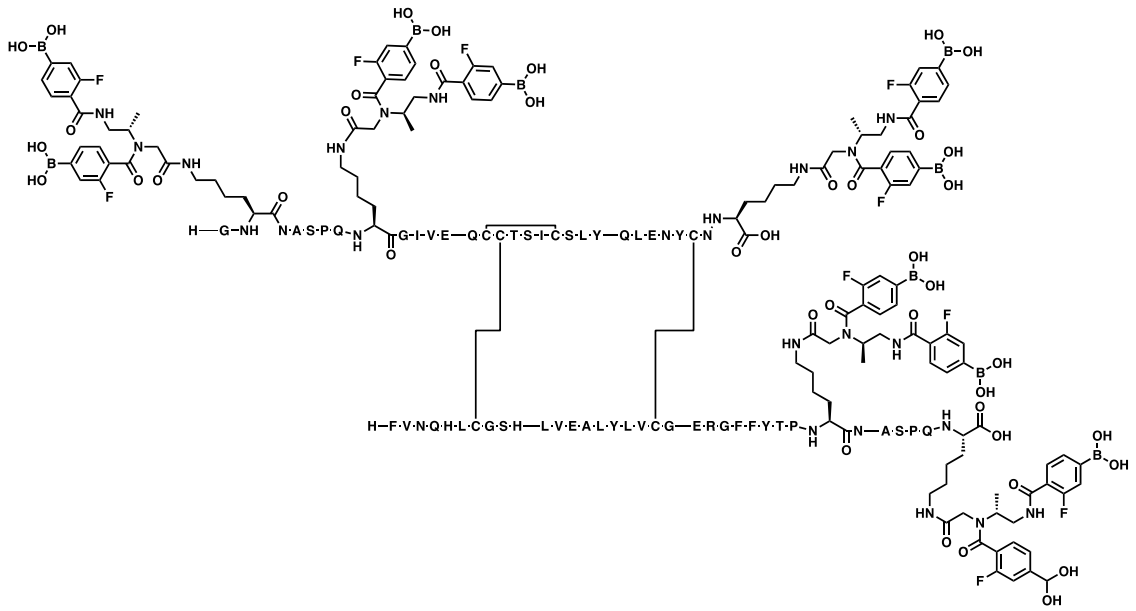
Ejemplo 548:



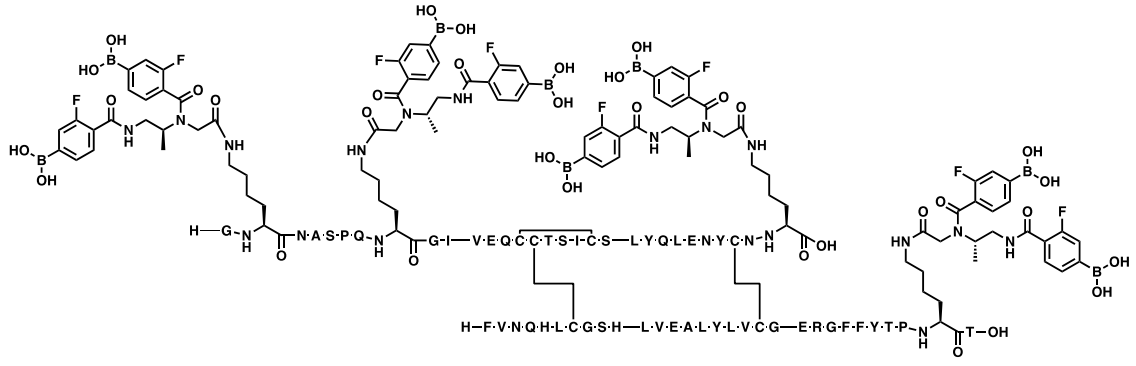
Ejemplo 549:



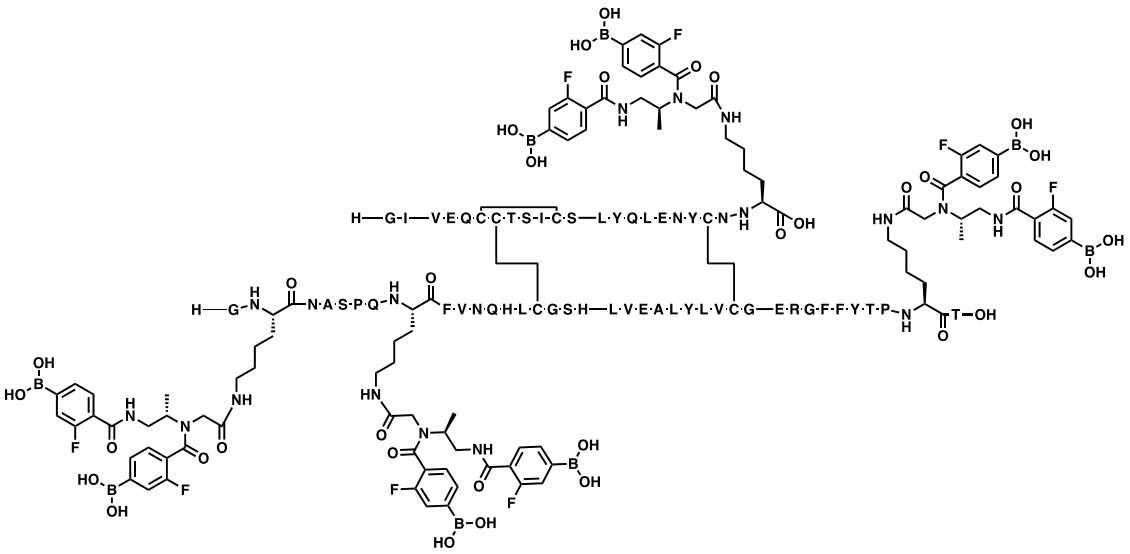
Ejemplo 550:



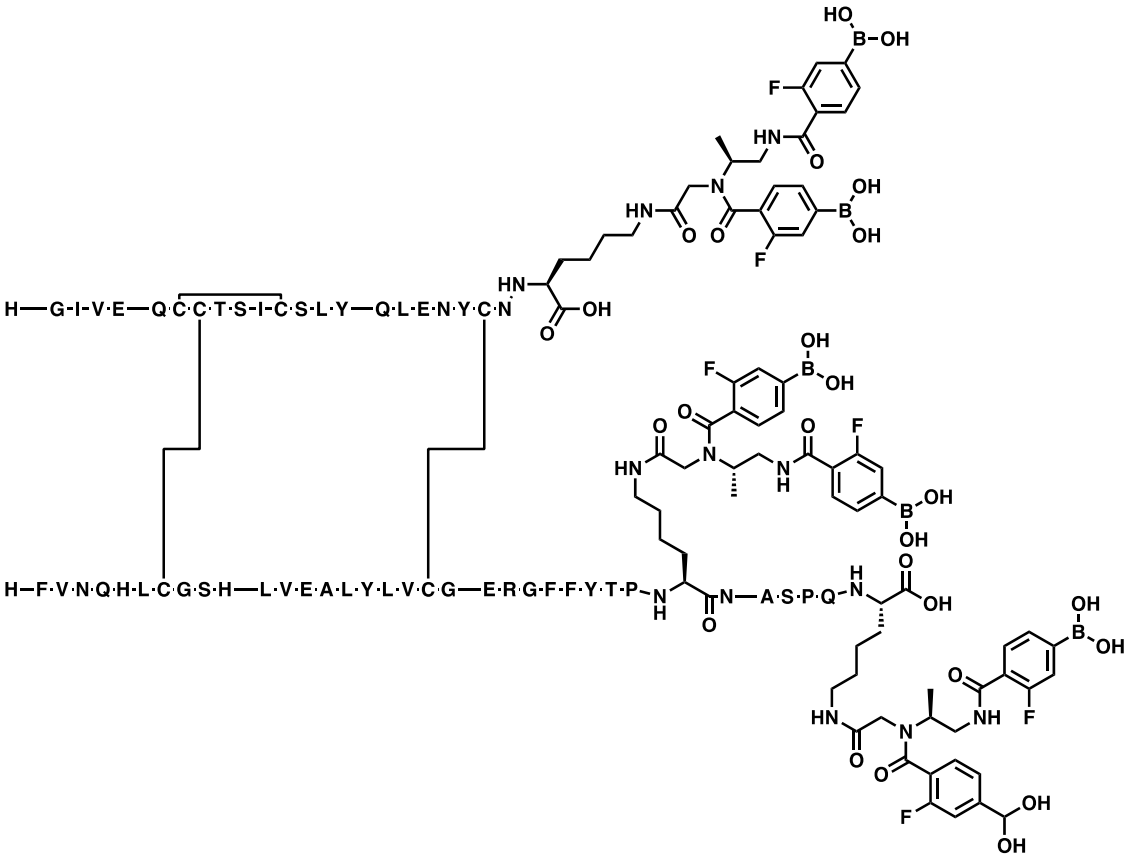
Ejemplo 551:



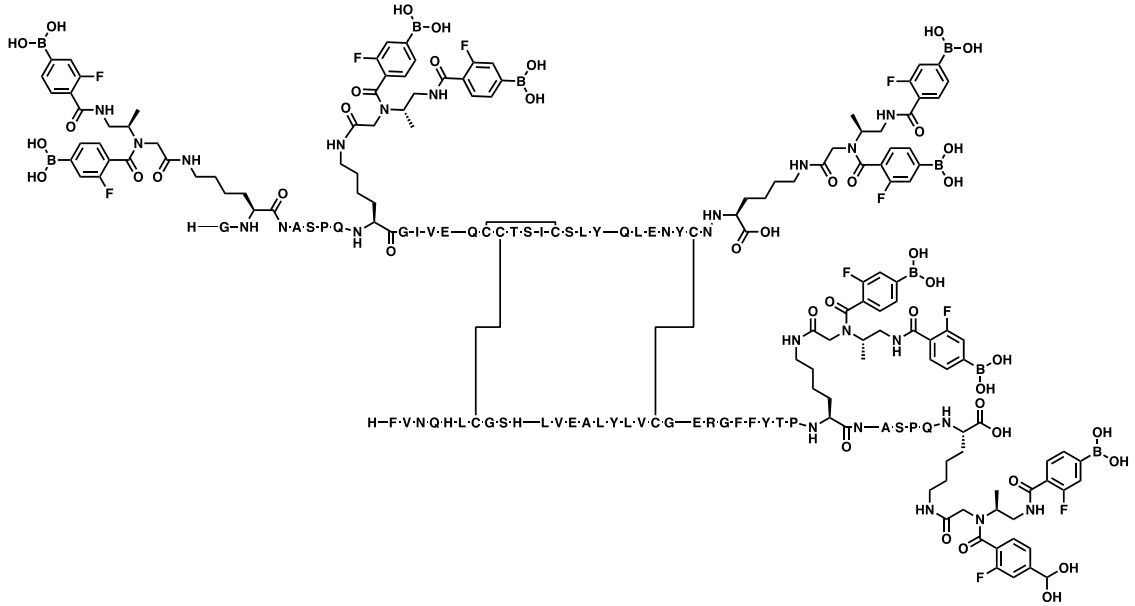
Ejemplo 552:



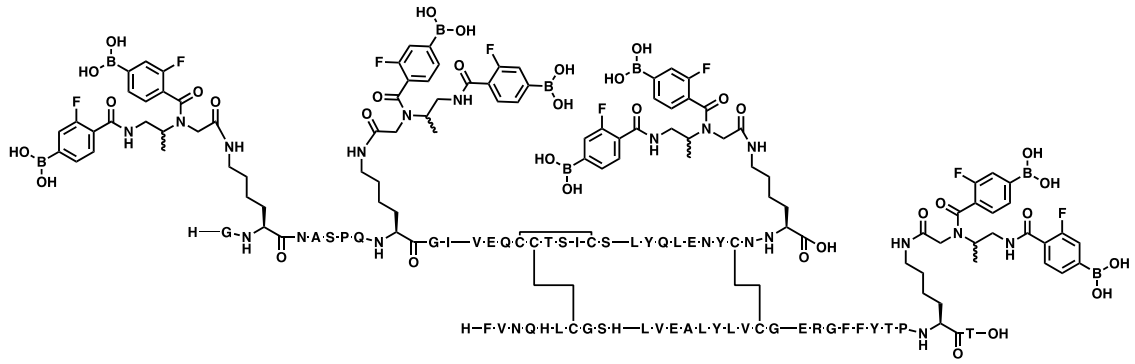
Ejemplo 553:



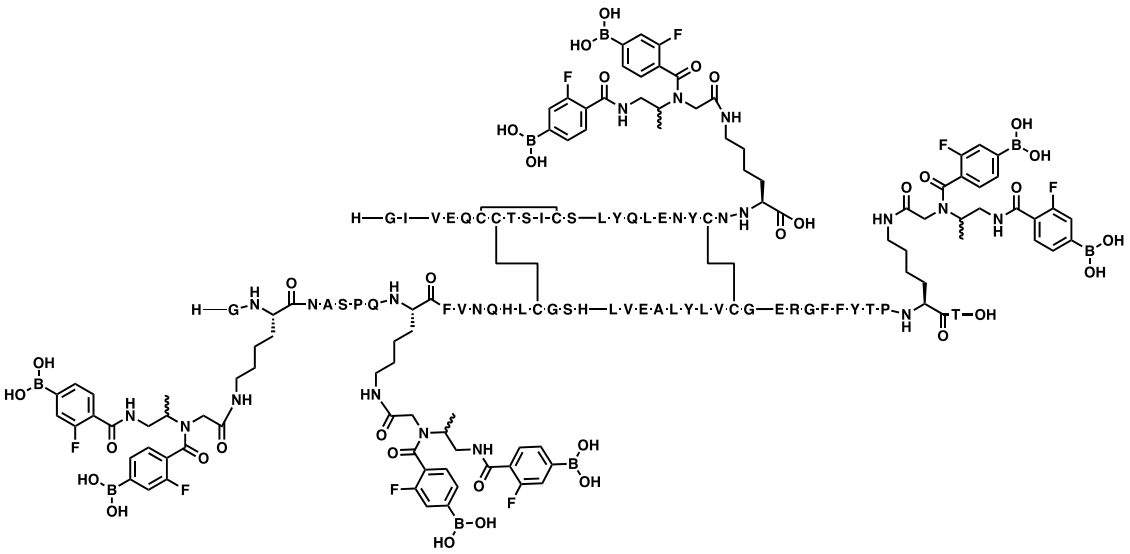
Ejemplo 554:



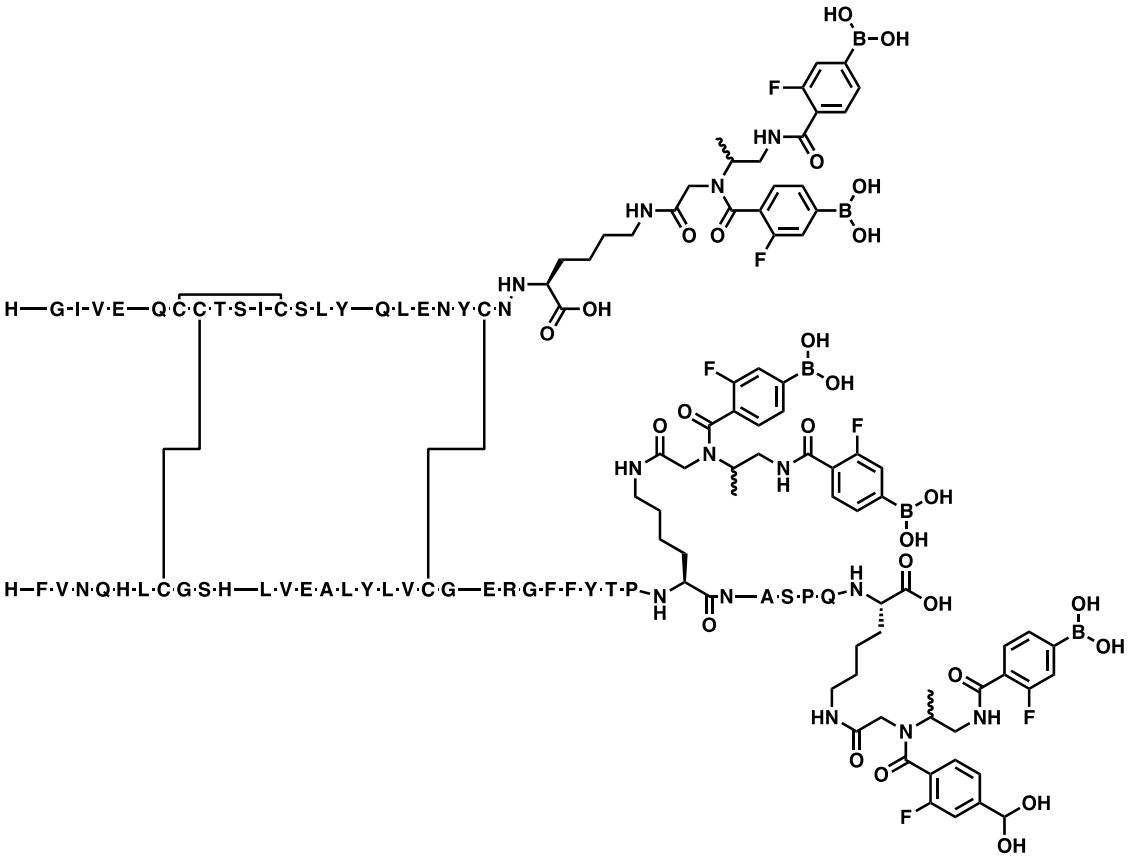
Ejemplo 555:



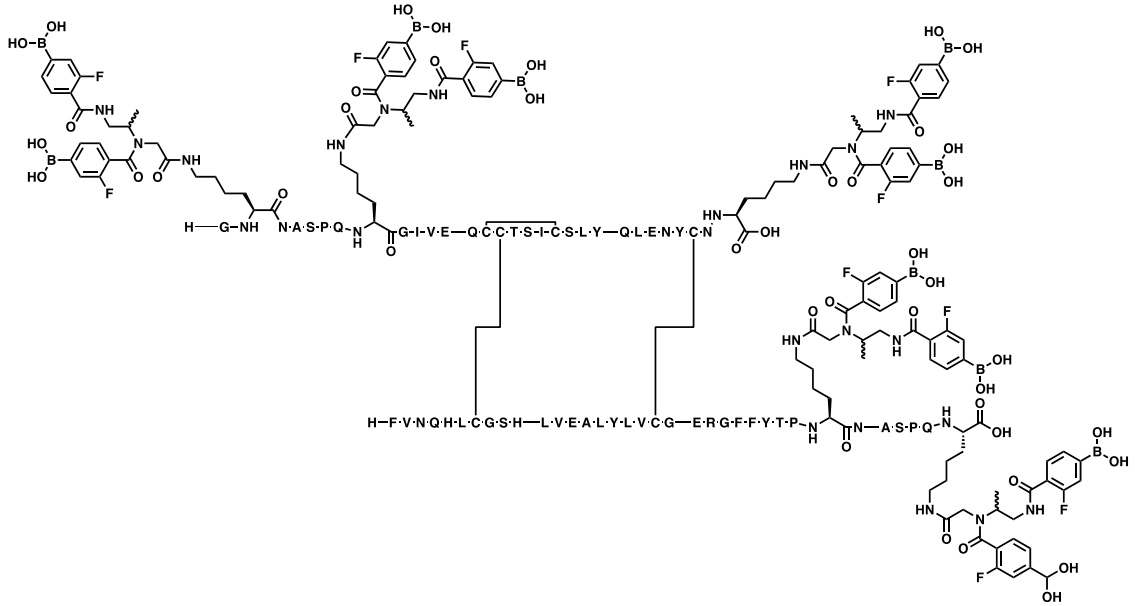
Ejemplo 556:



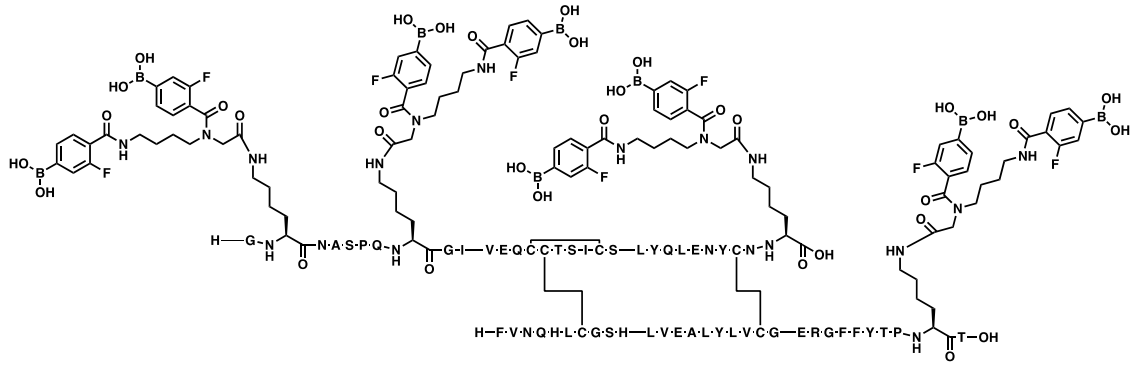
Ejemplo 557:



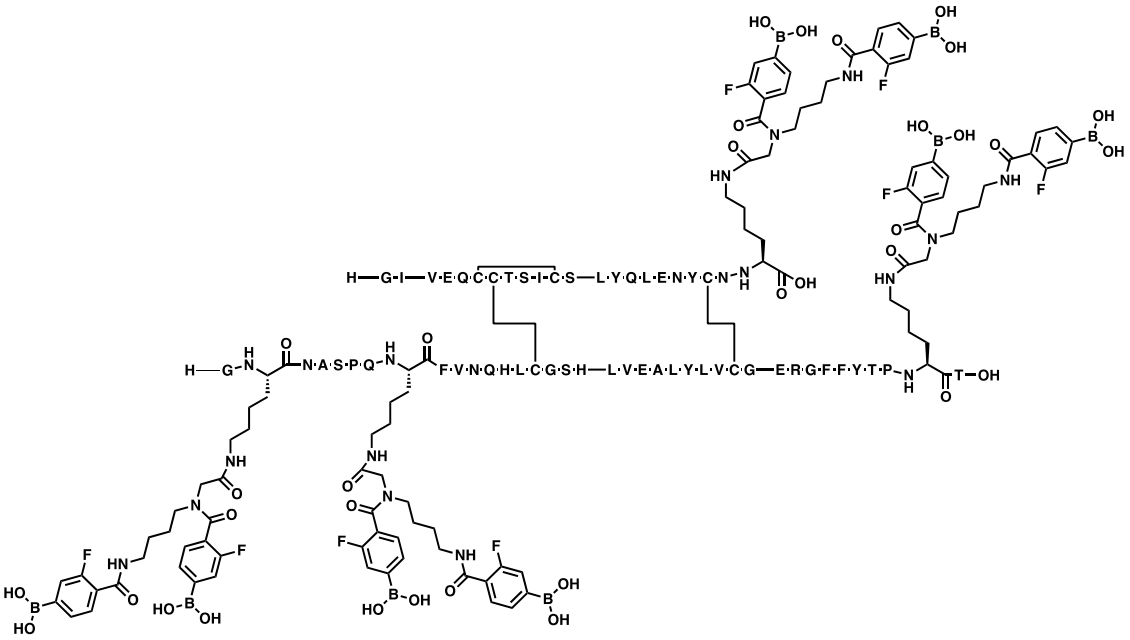
Ejemplo 558:



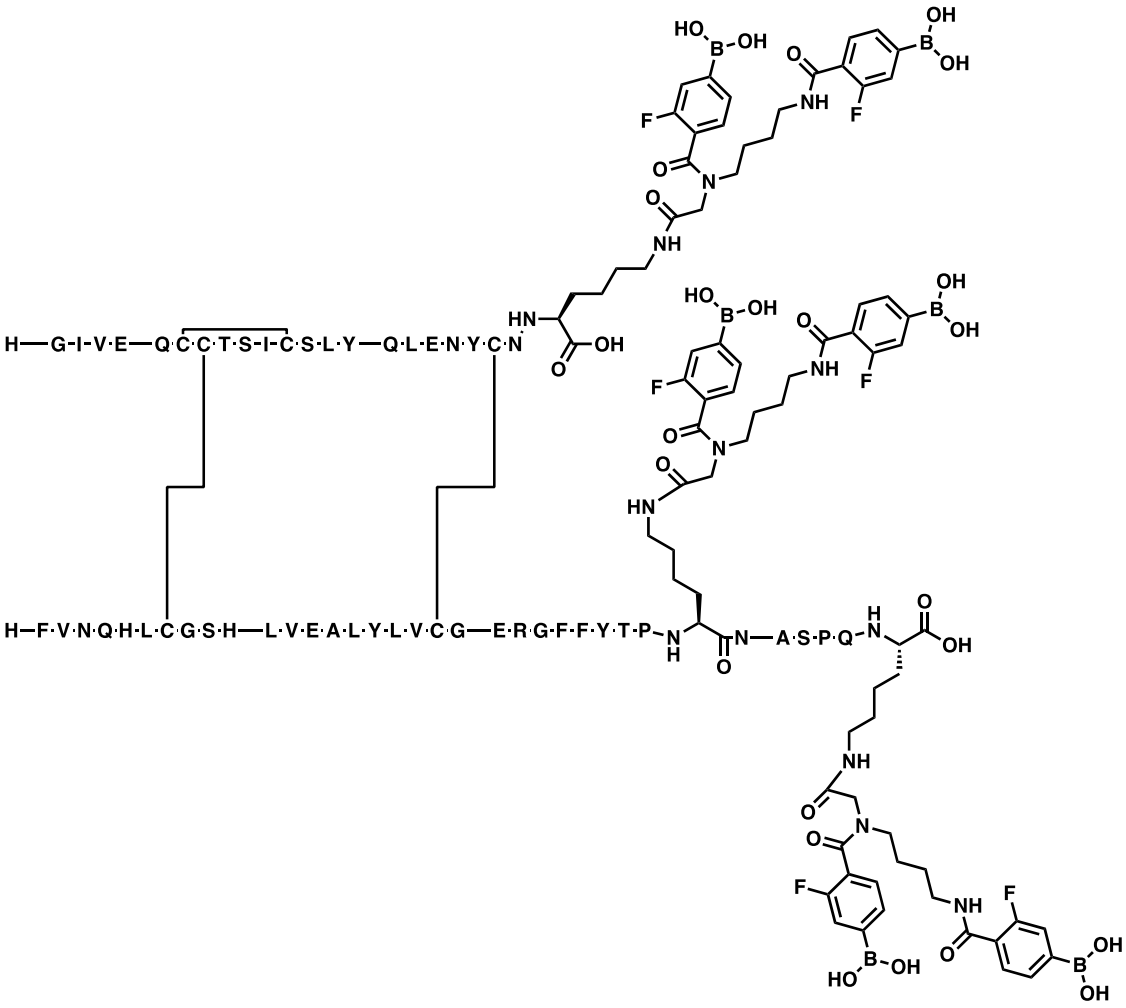
Ejemplo 559:



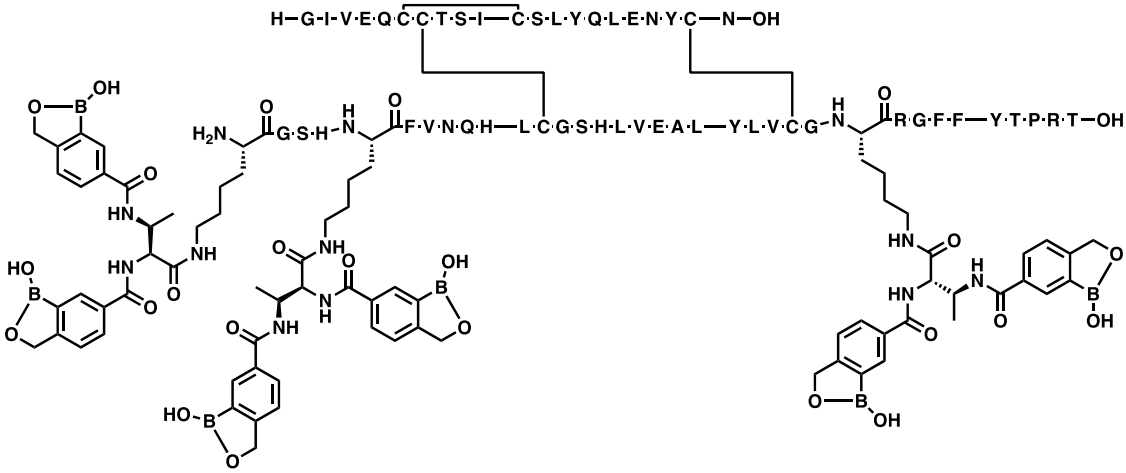
Ejemplo 560:



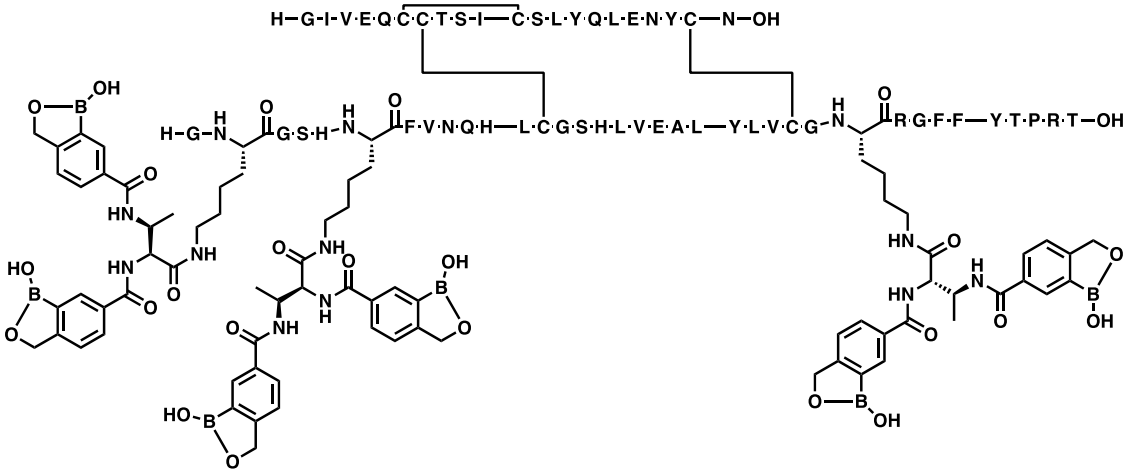
Ejemplo 561:



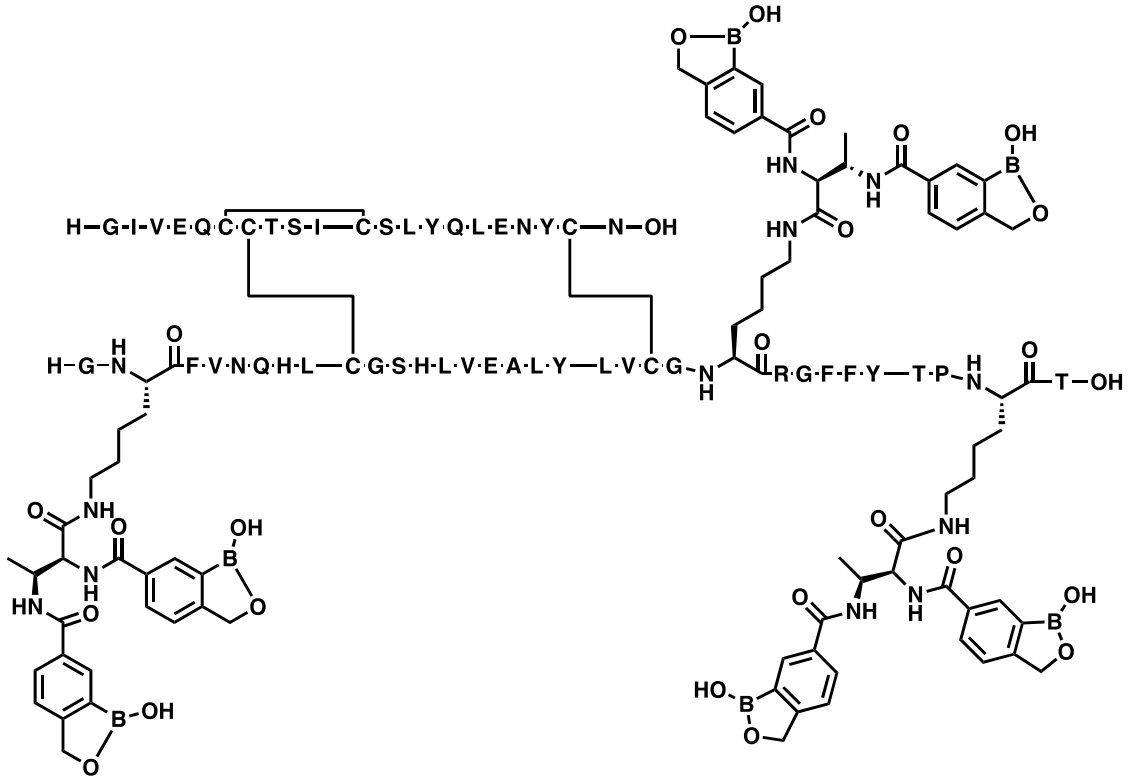
Ejemplo 562:



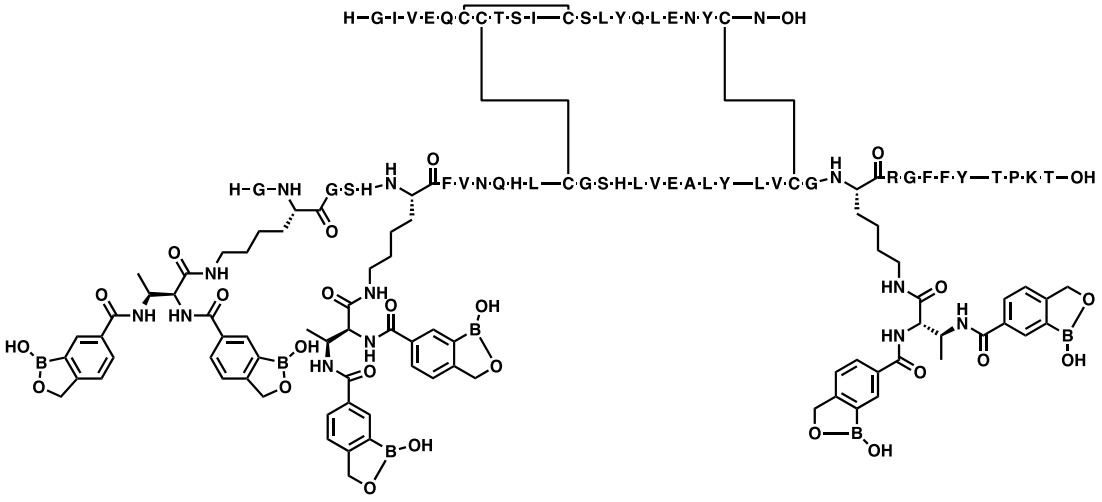
Ejemplo 563:



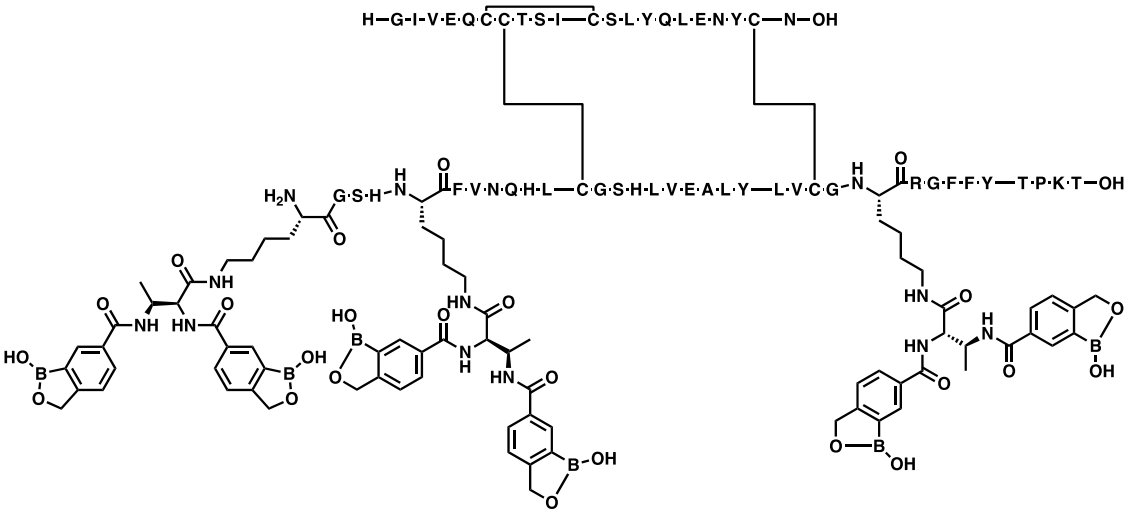
Ejemplo 564:



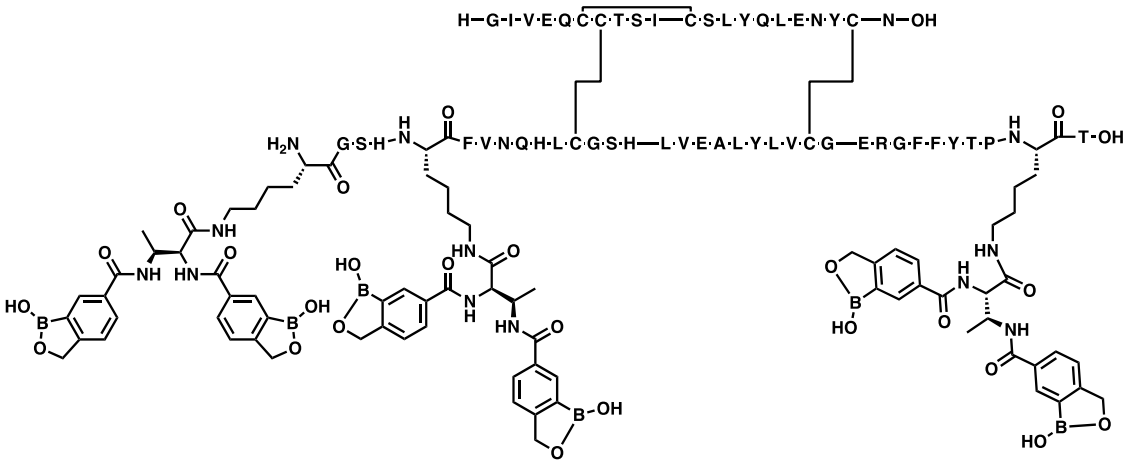
Ejemplo 565:



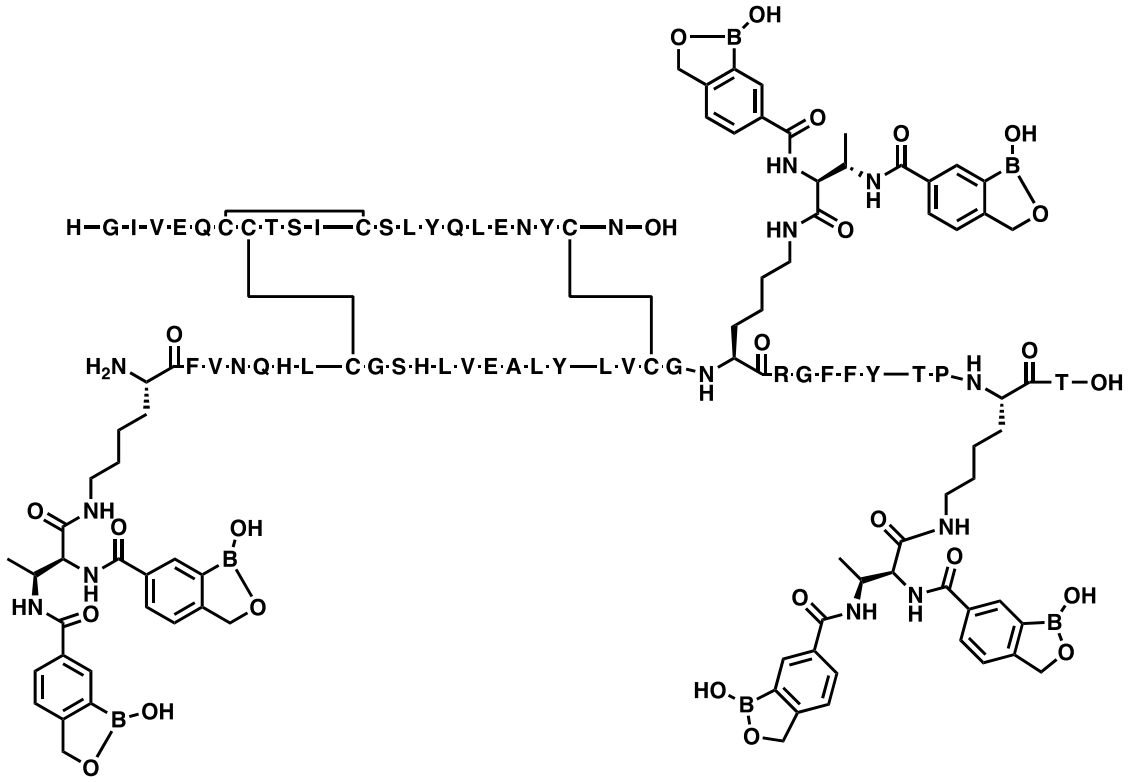
Ejemplo 566:



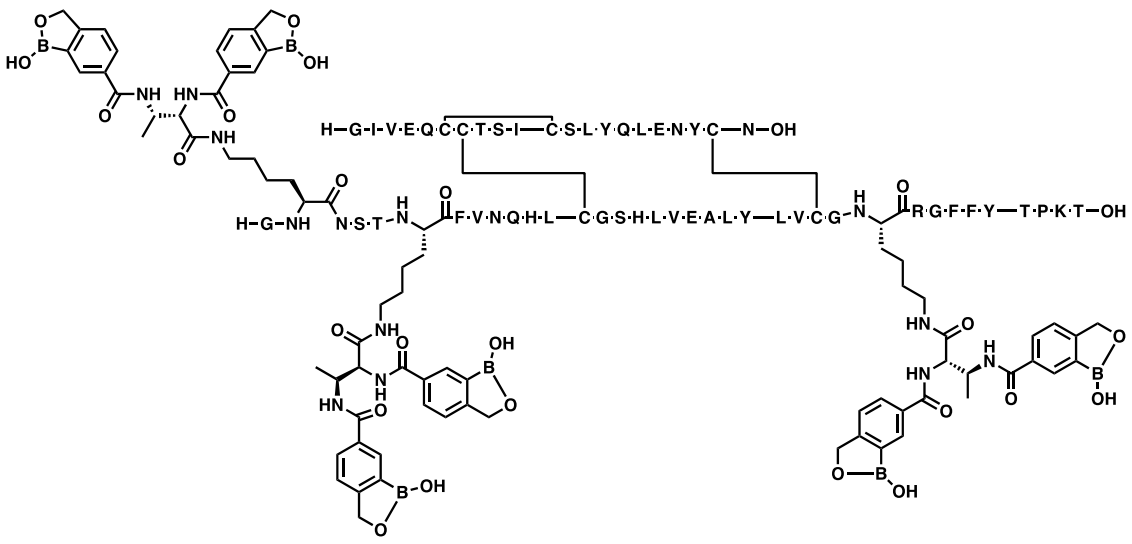
Ejemplo 567:



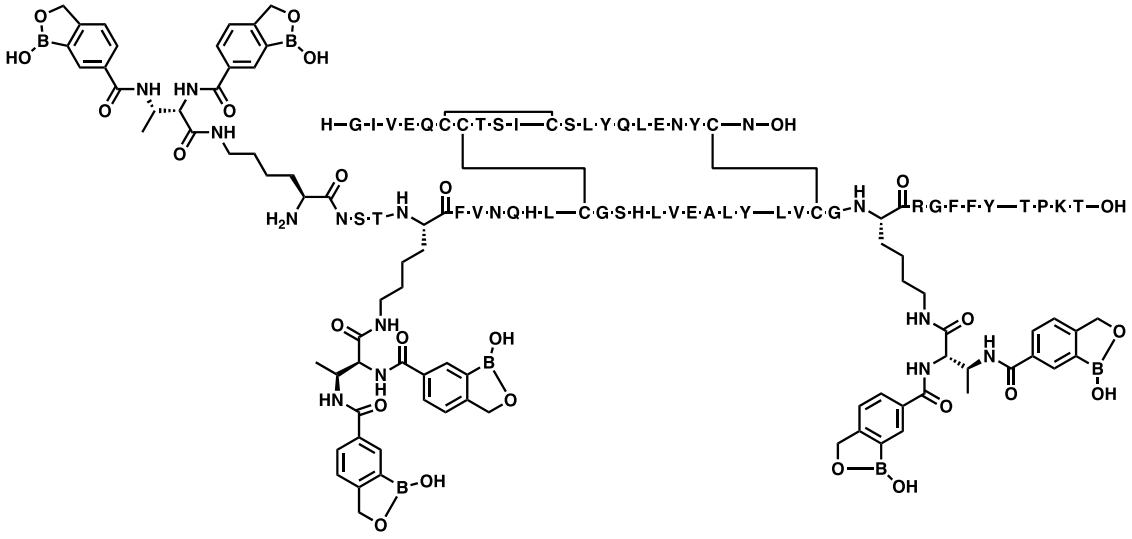
Ejemplo 568:



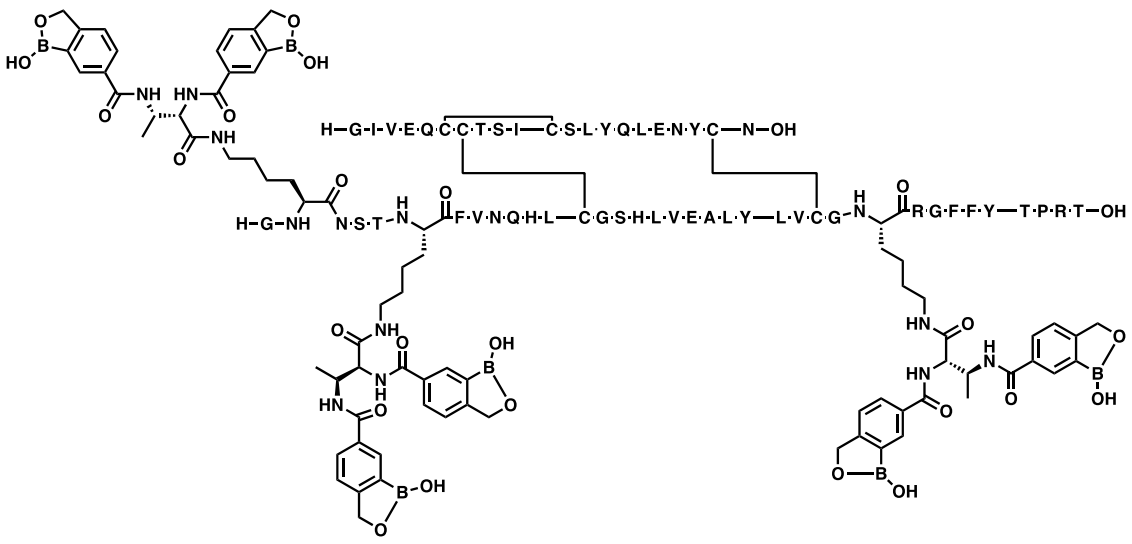
Ejemplo 569:



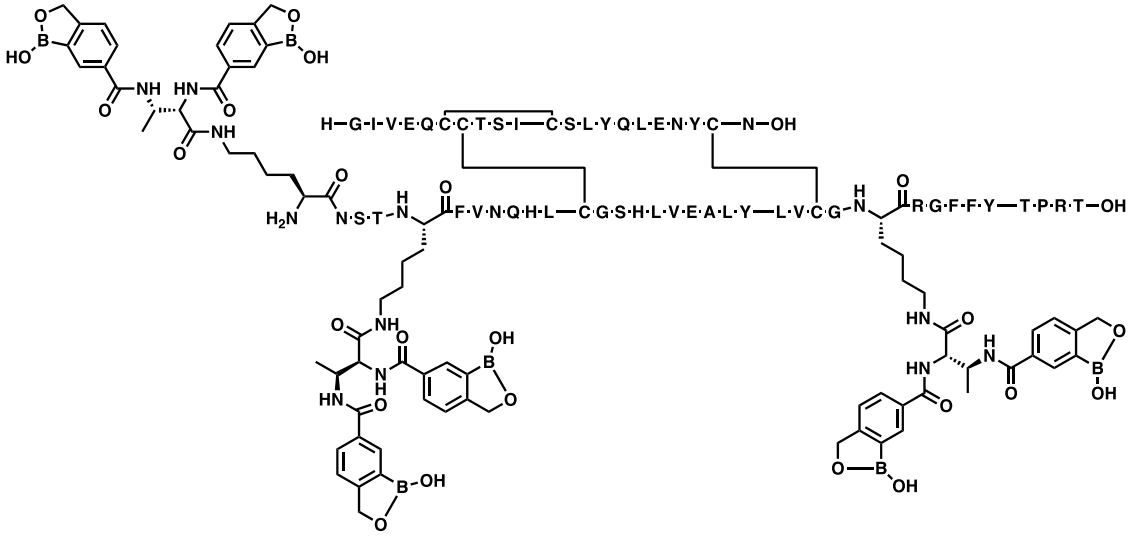
Ejemplo 570:



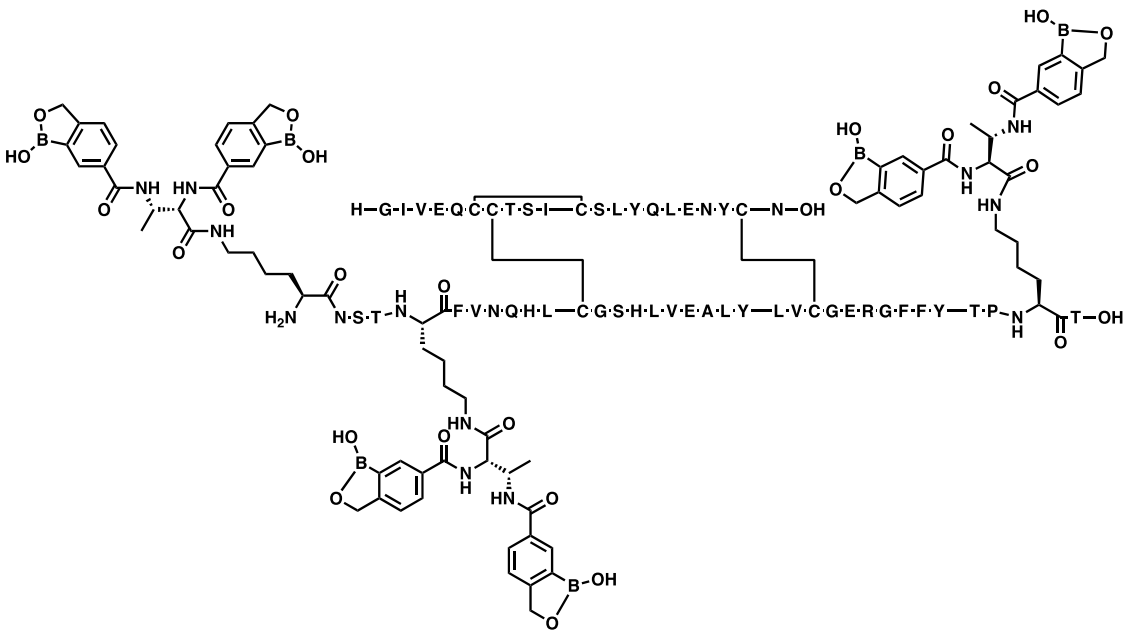
Ejemplo 571:



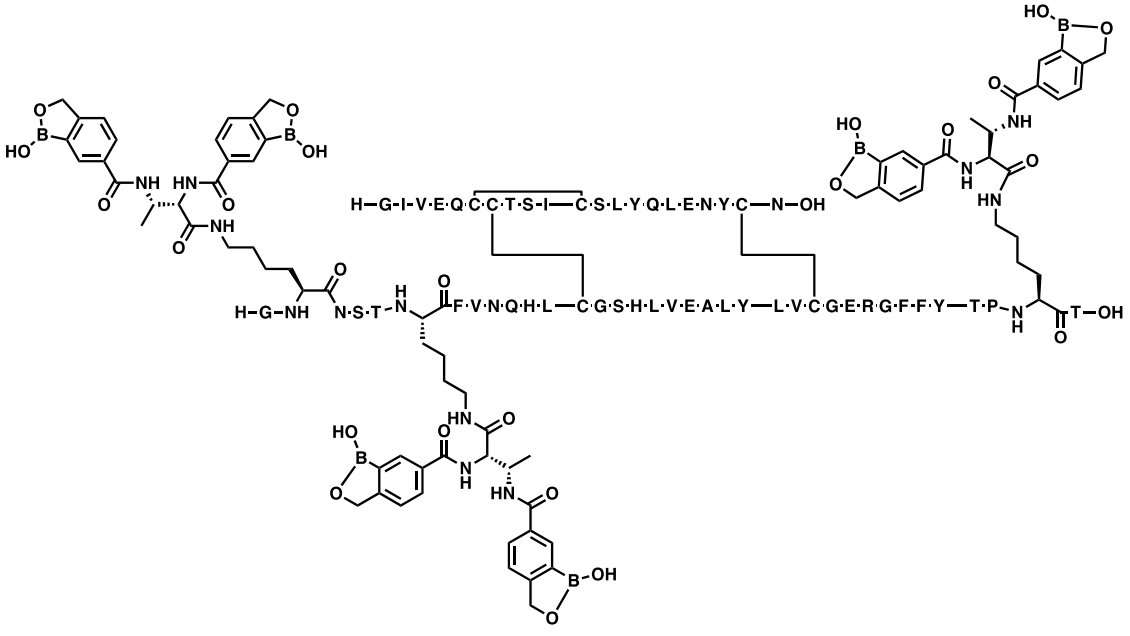
Ejemplo 572:



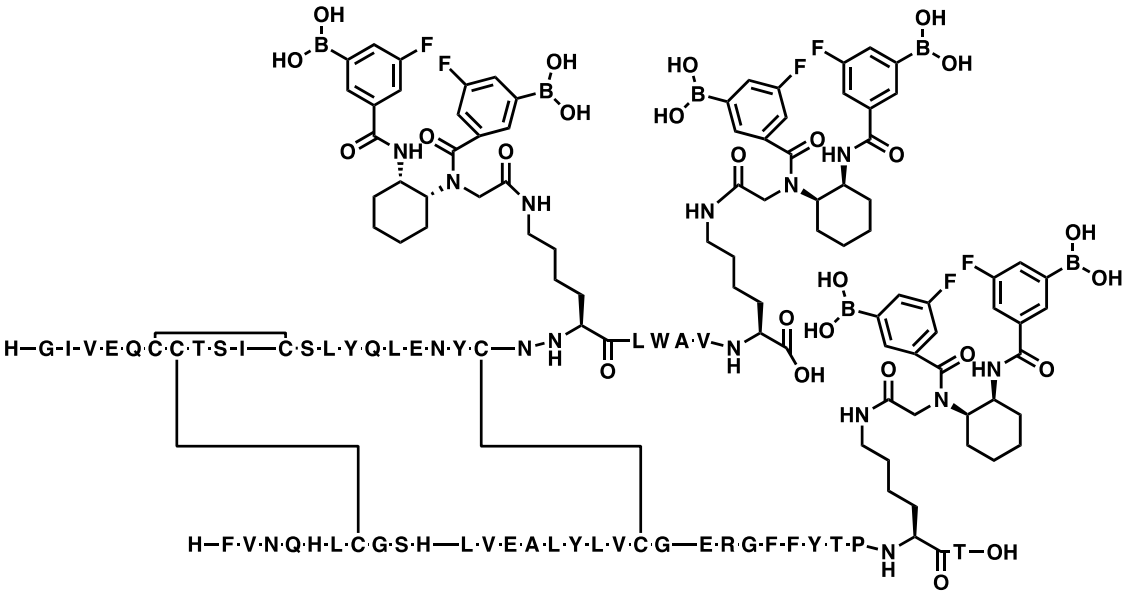
Ejemplo 573:



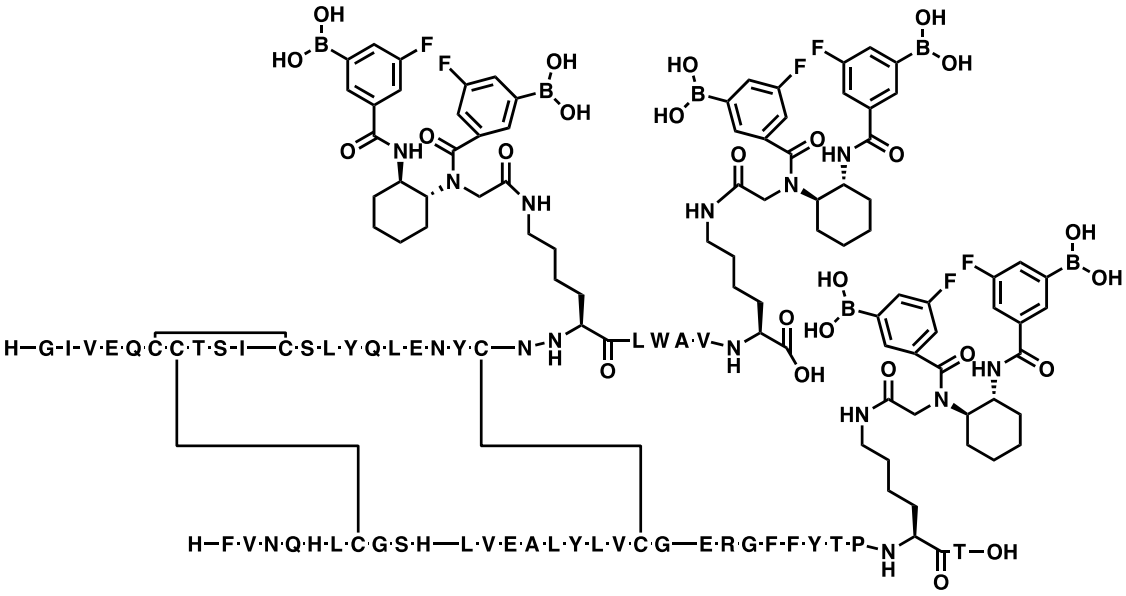
Ejemplo 574:



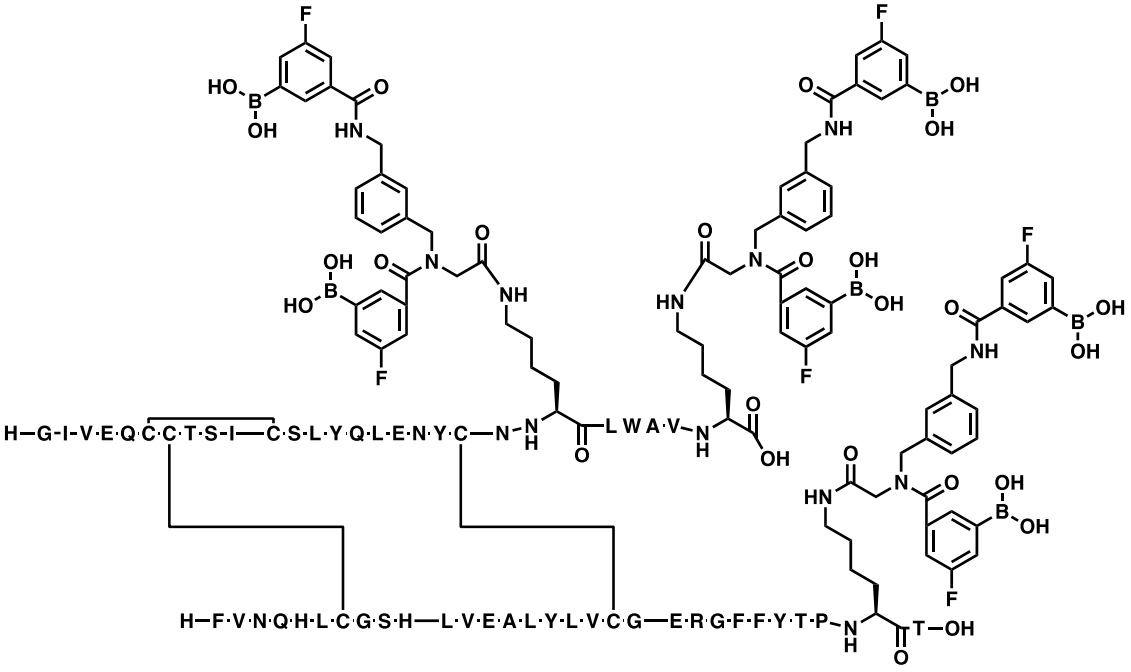
Ejemplo 575:



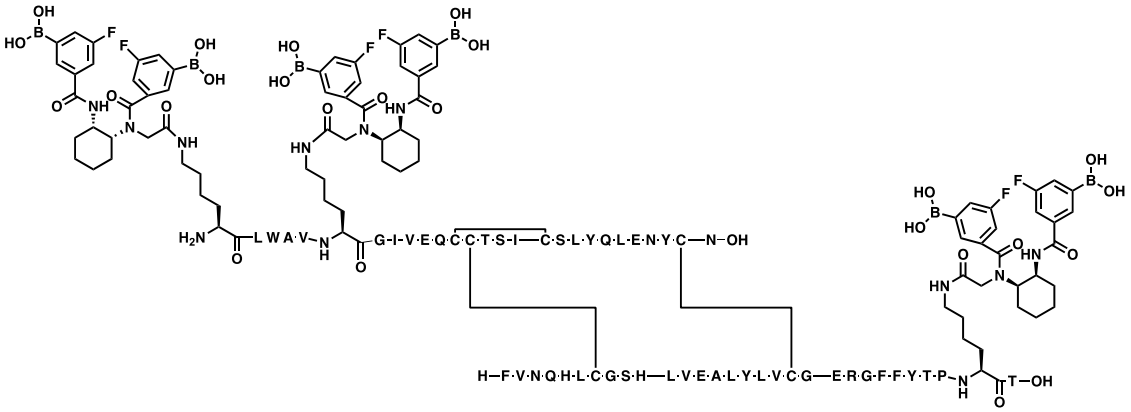
Ejemplo 576:



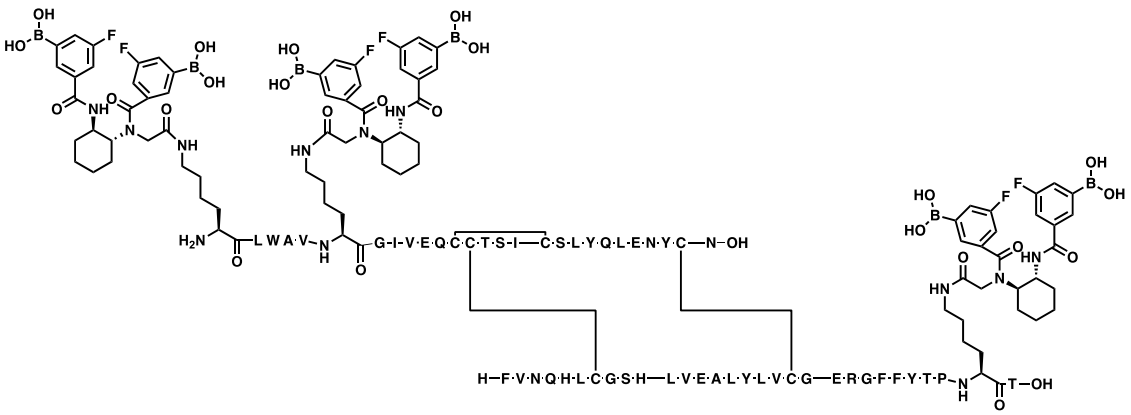
Ejemplo 577:



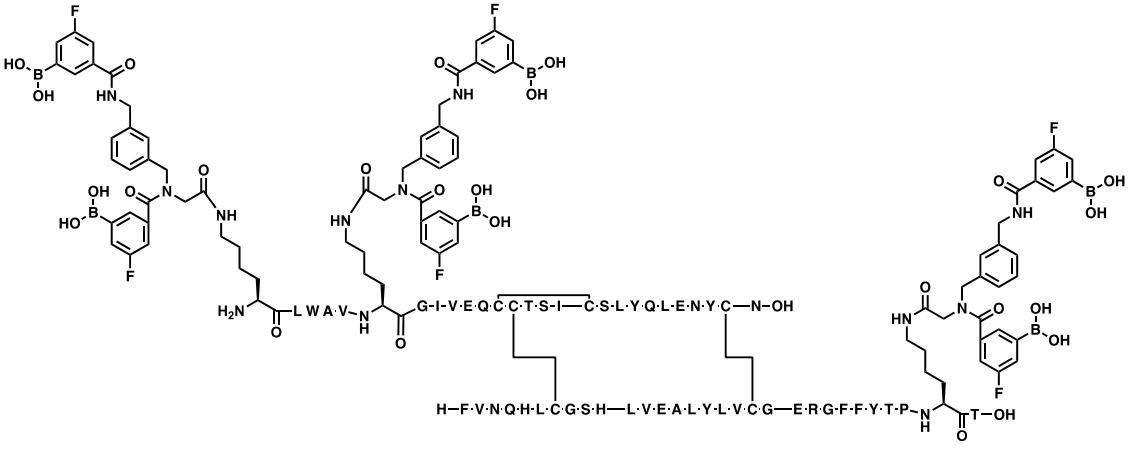
Ejemplo 578:



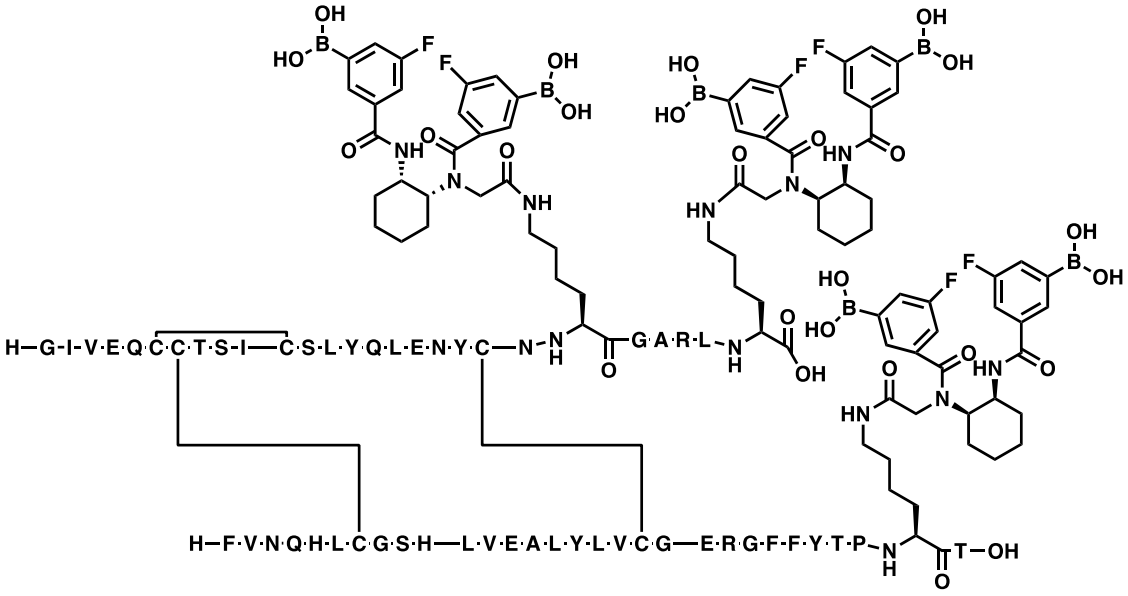
Ejemplo 579:



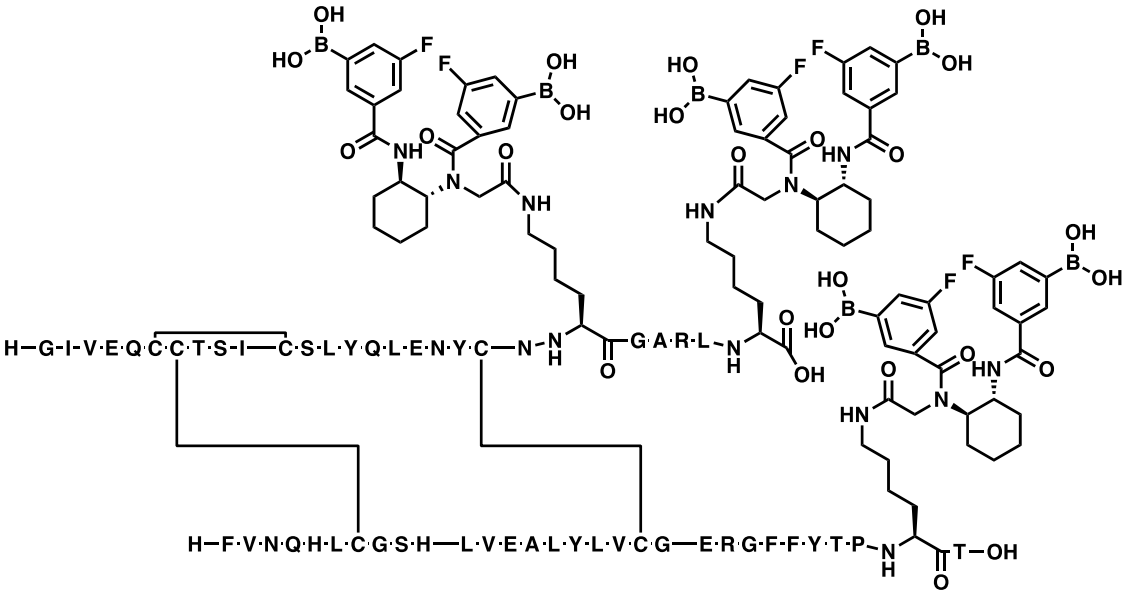
Ejemplo 580:



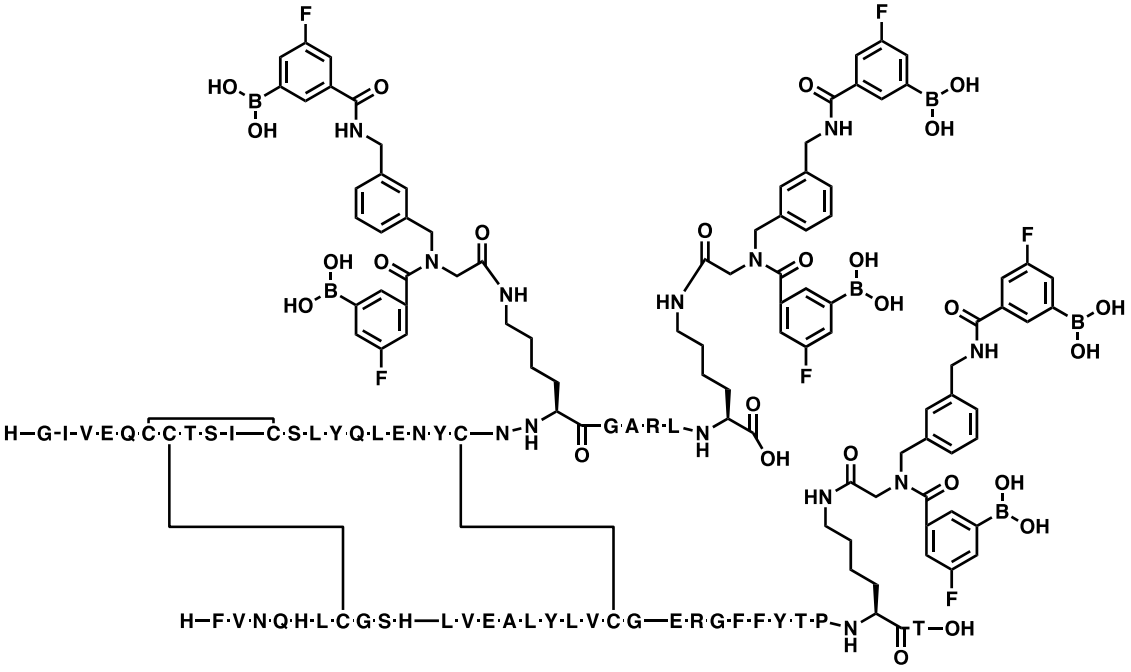
Ejemplo 581:



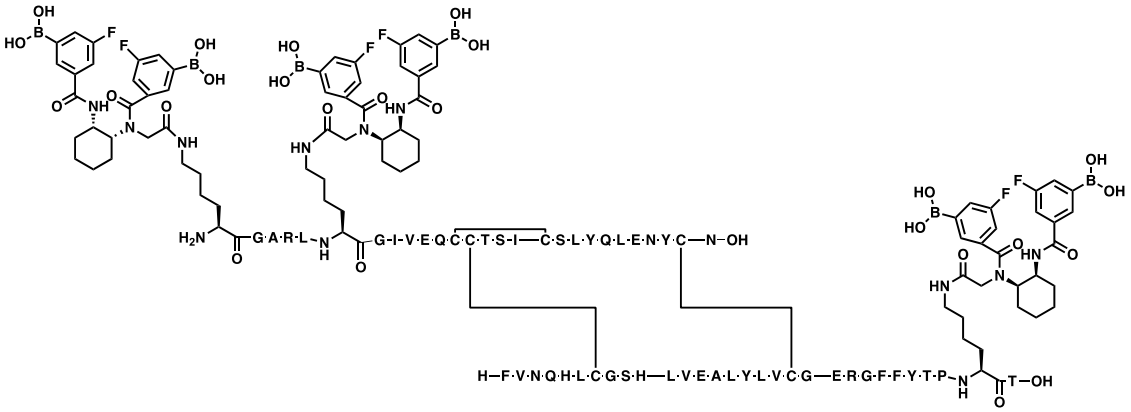
Ejemplo 582:



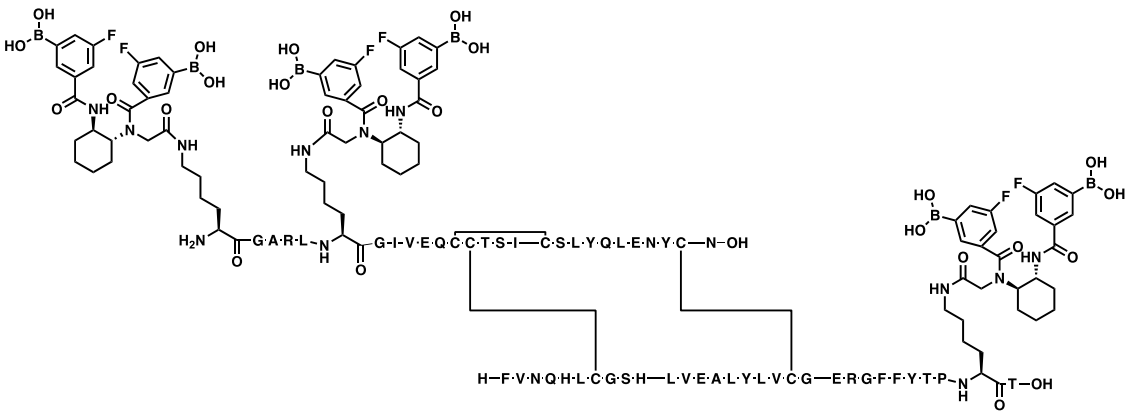
Ejemplo 583:



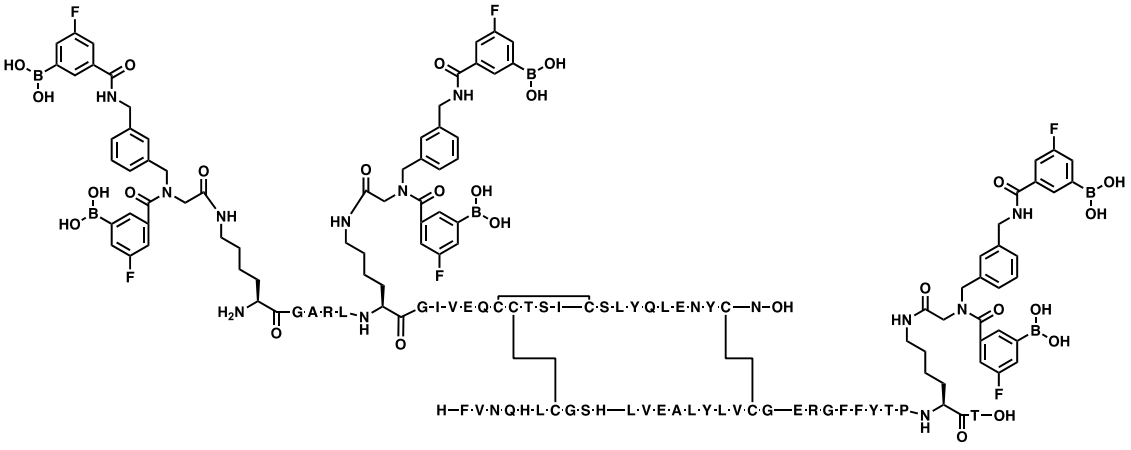
Ejemplo 584:



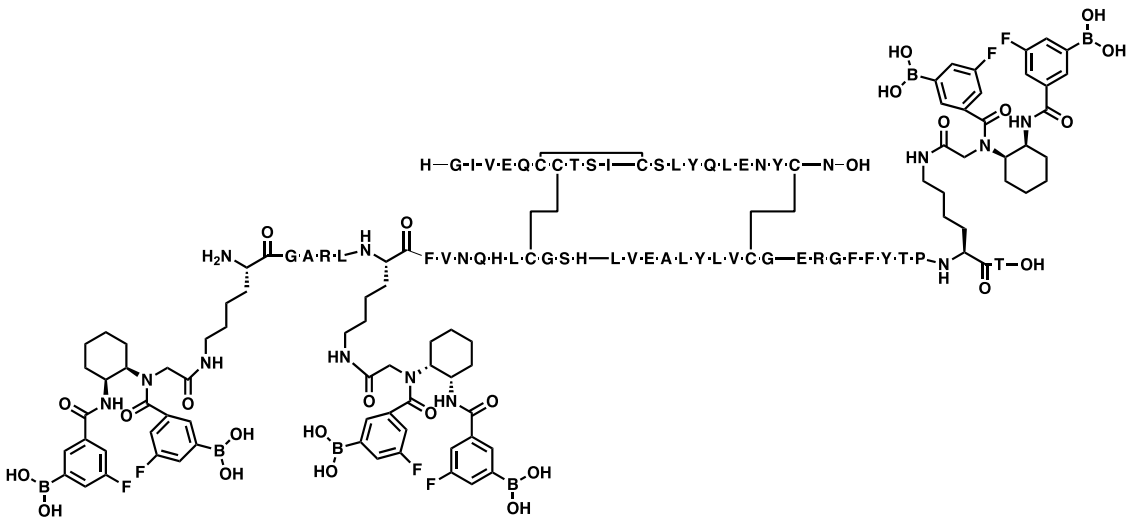
Ejemplo 585:



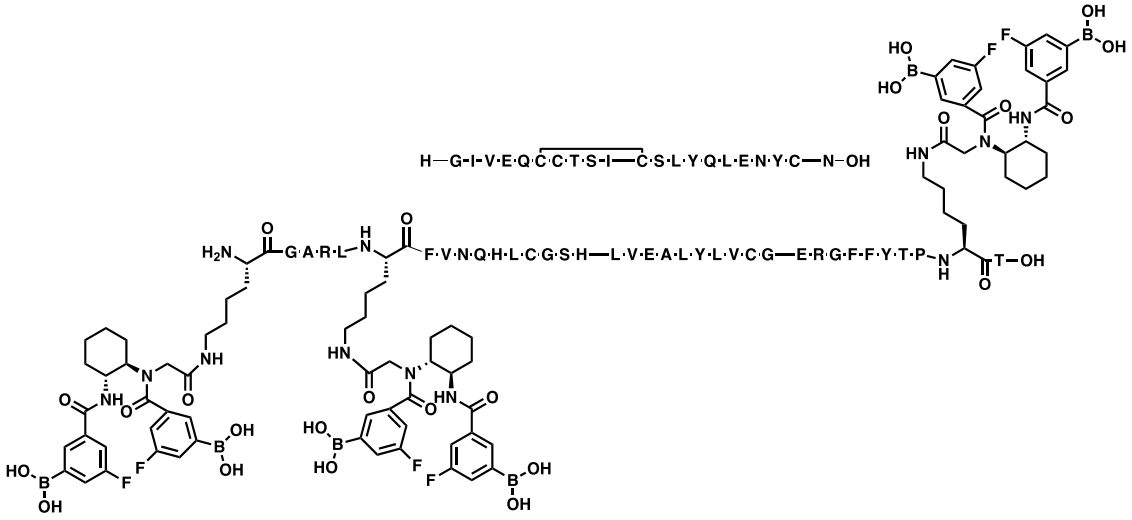
Ejemplo 586:



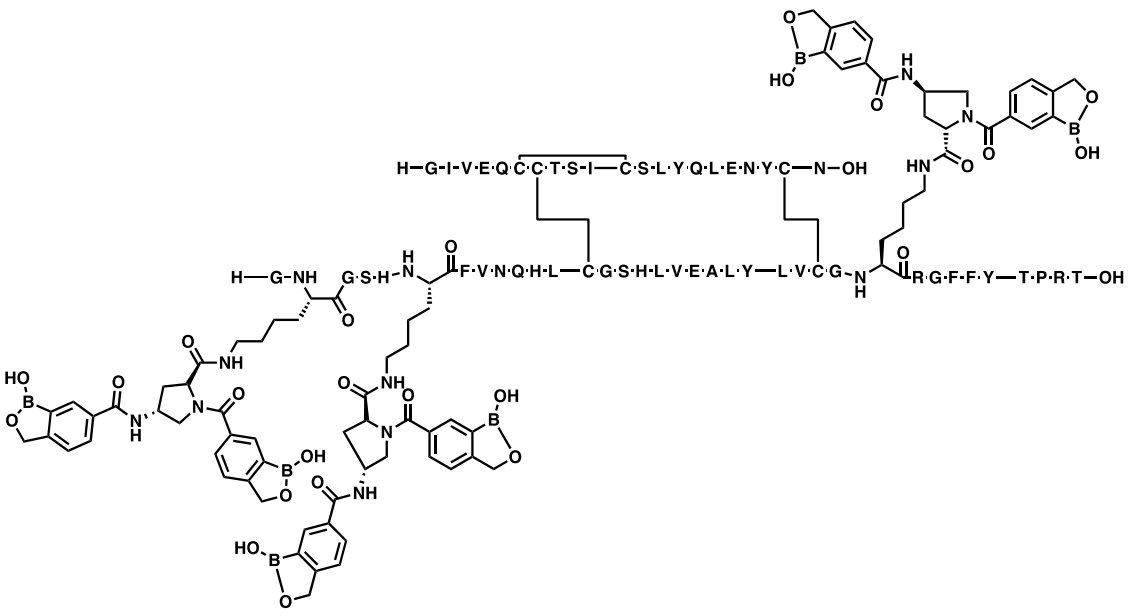
Ejemplo 587:



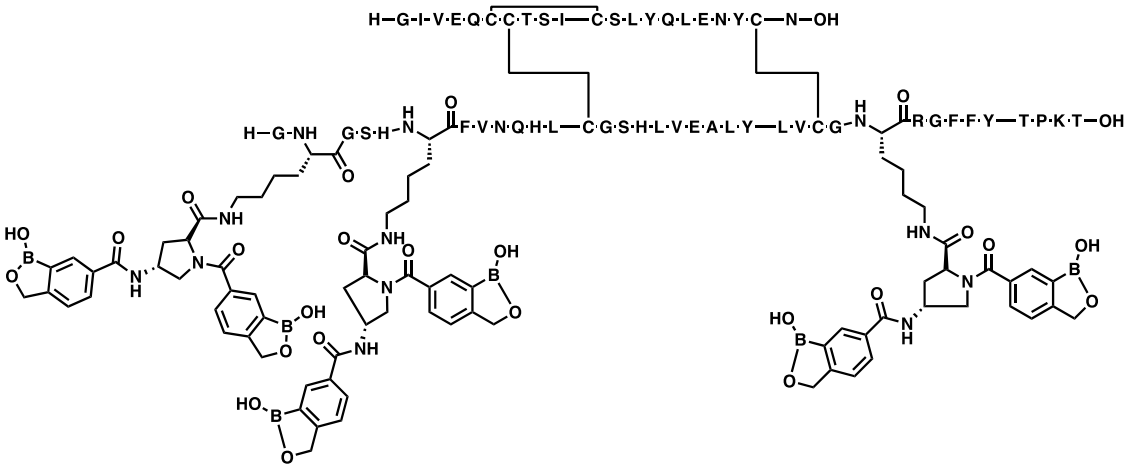
Ejemplo 588:



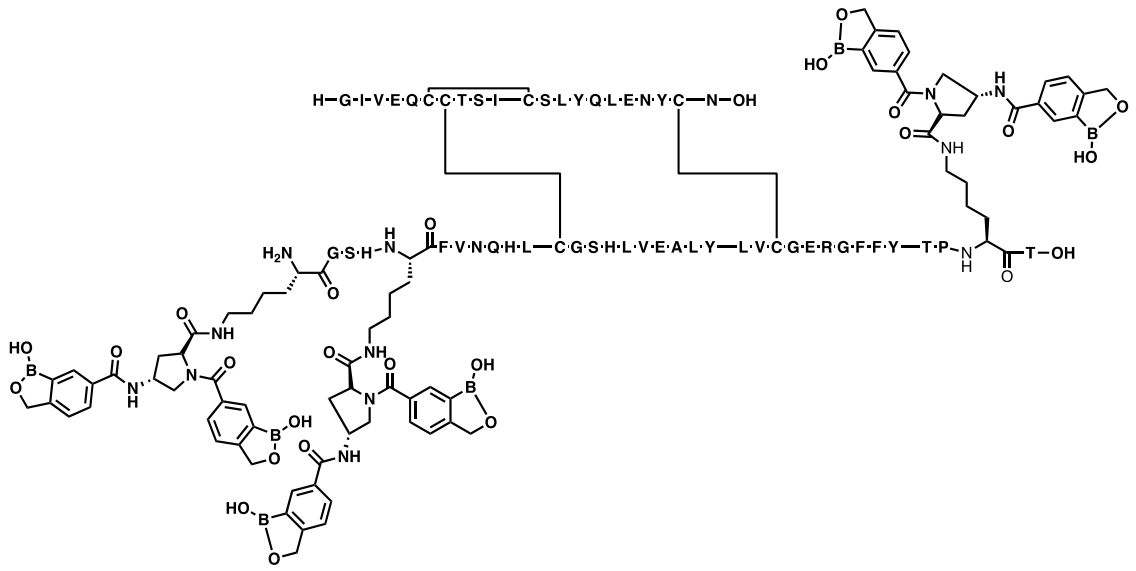
Ejemplo 589:



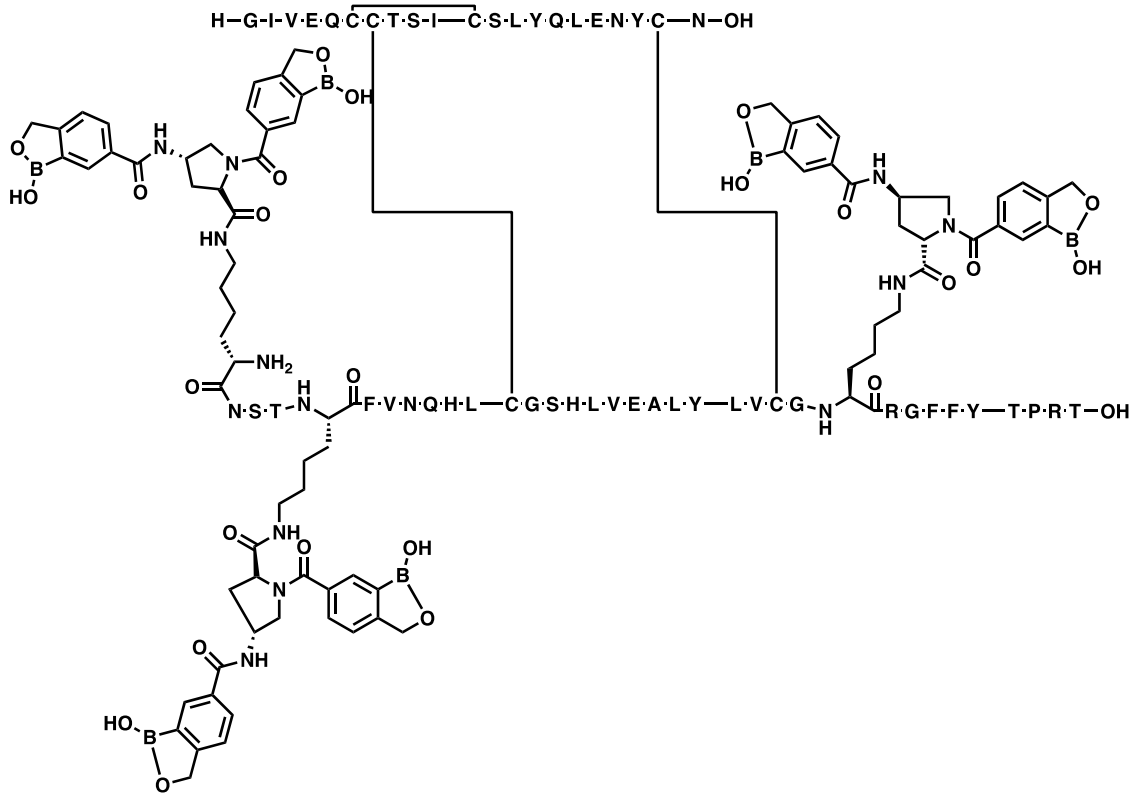
Ejemplo 590:



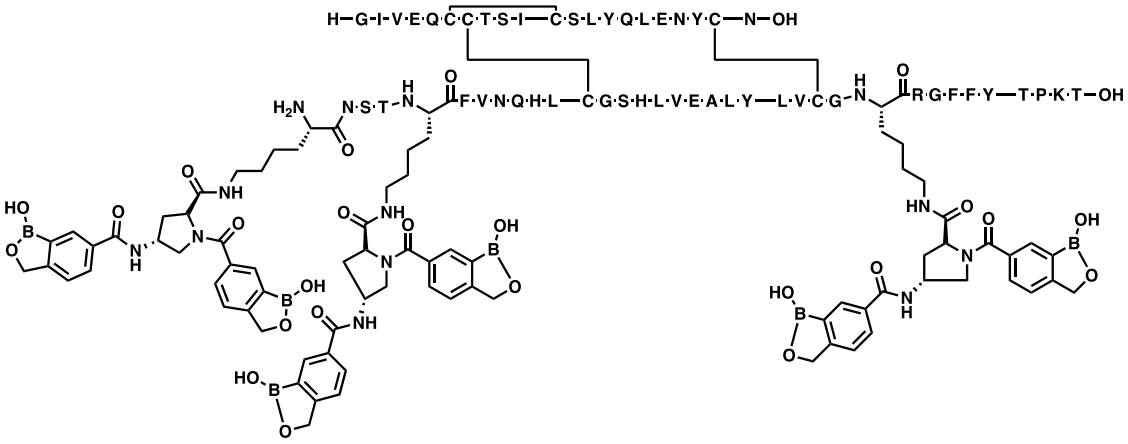
Ejemplo 591:



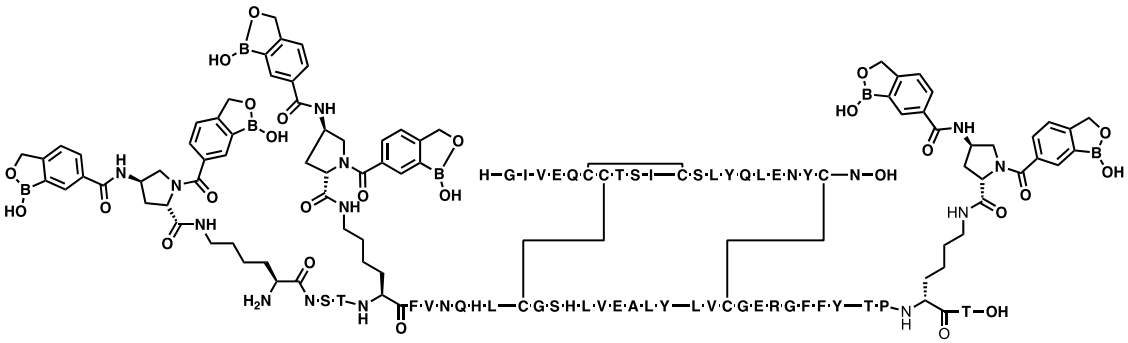
Ejemplo 592:



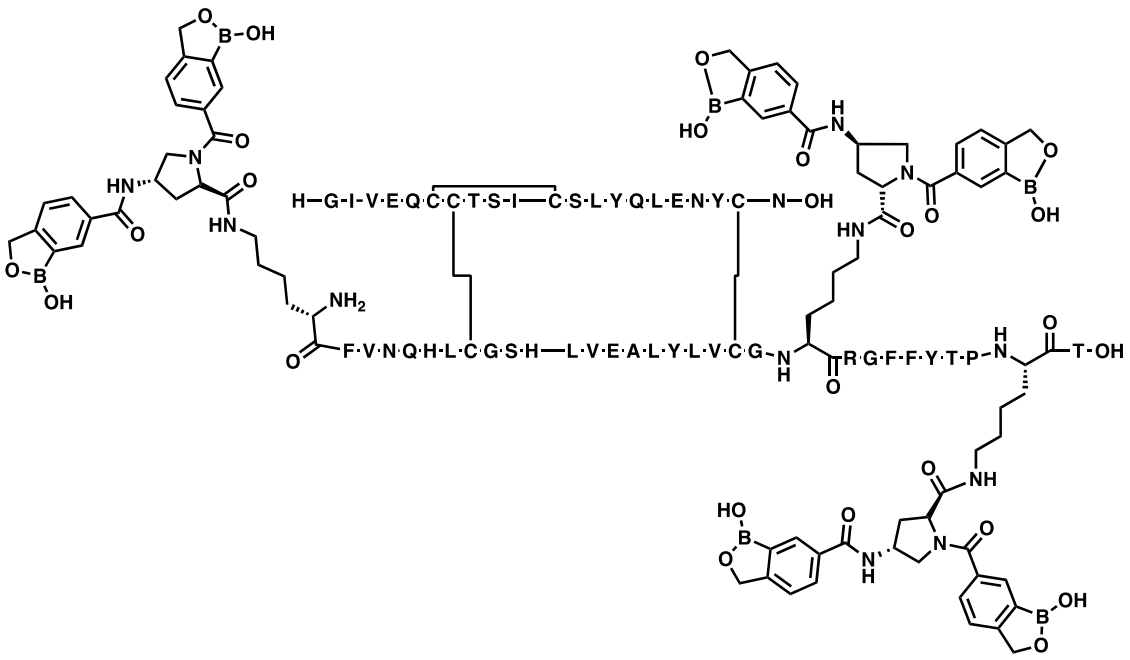
Ejemplo 593:



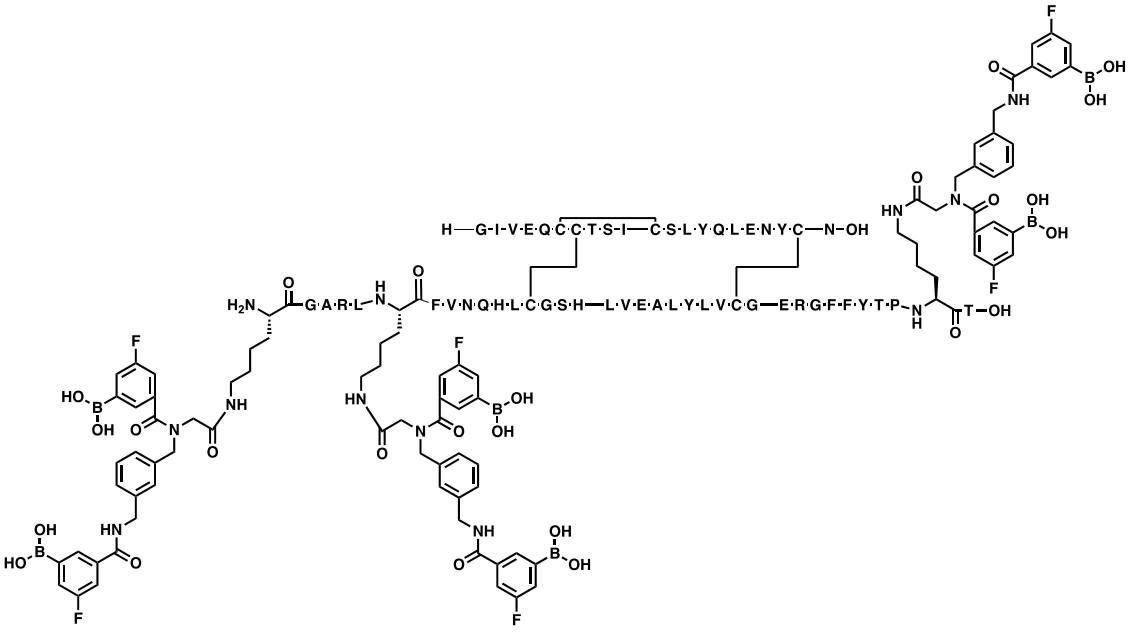
Ejemplo 594:



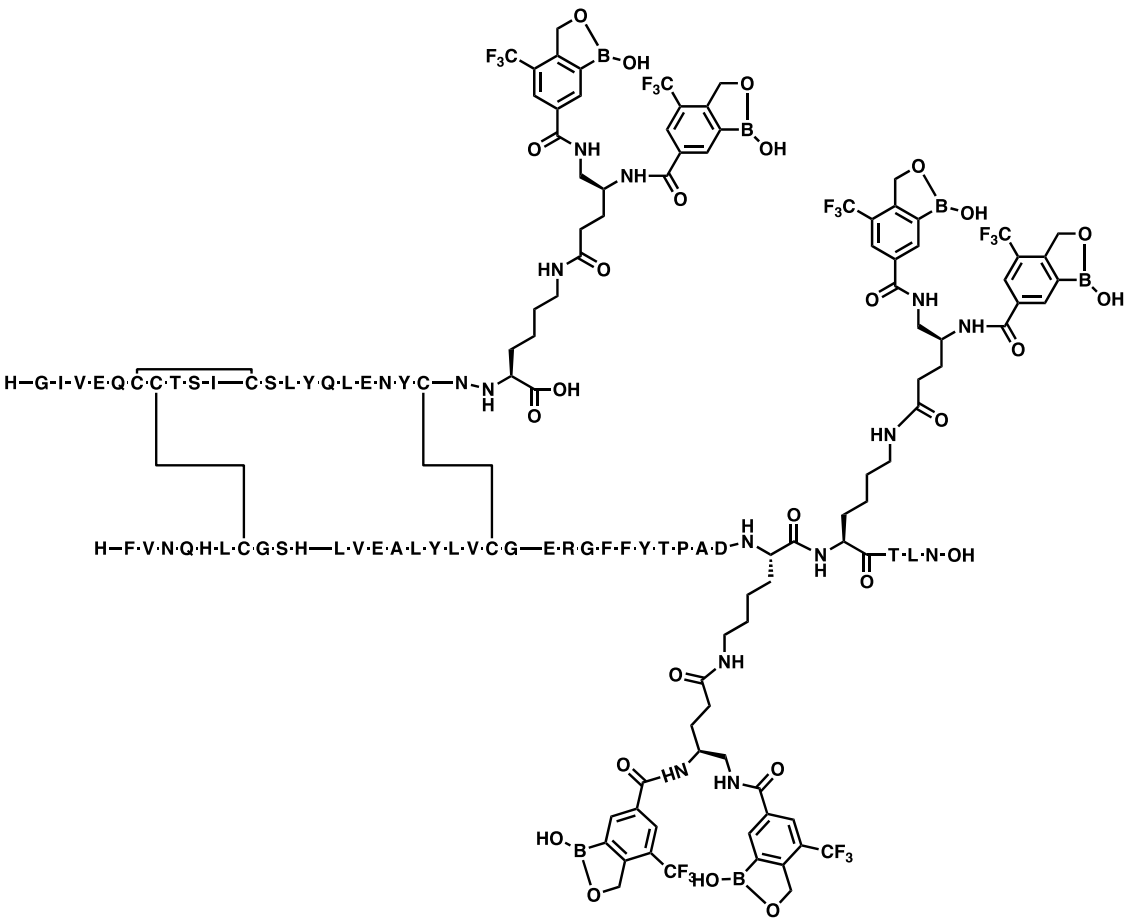
Ejemplo 595:



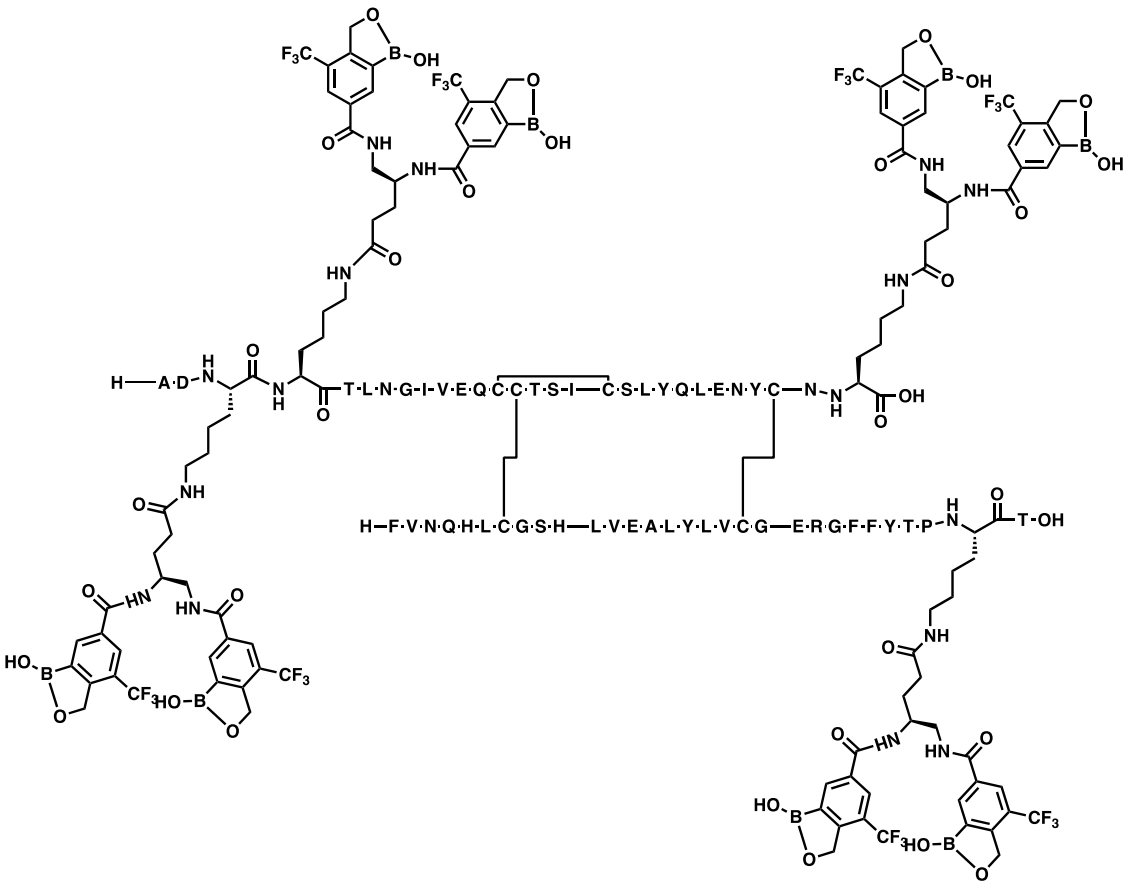
Ejemplo 596:



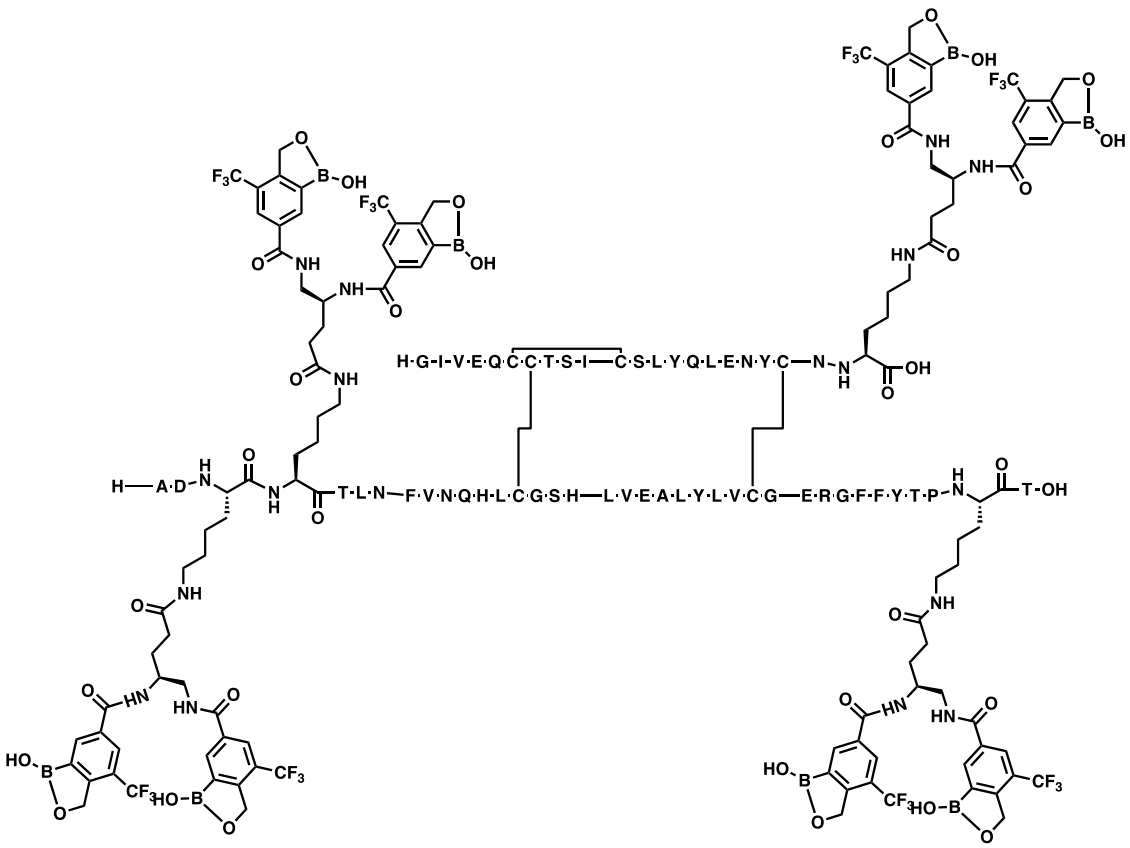
Ejemplo 597:



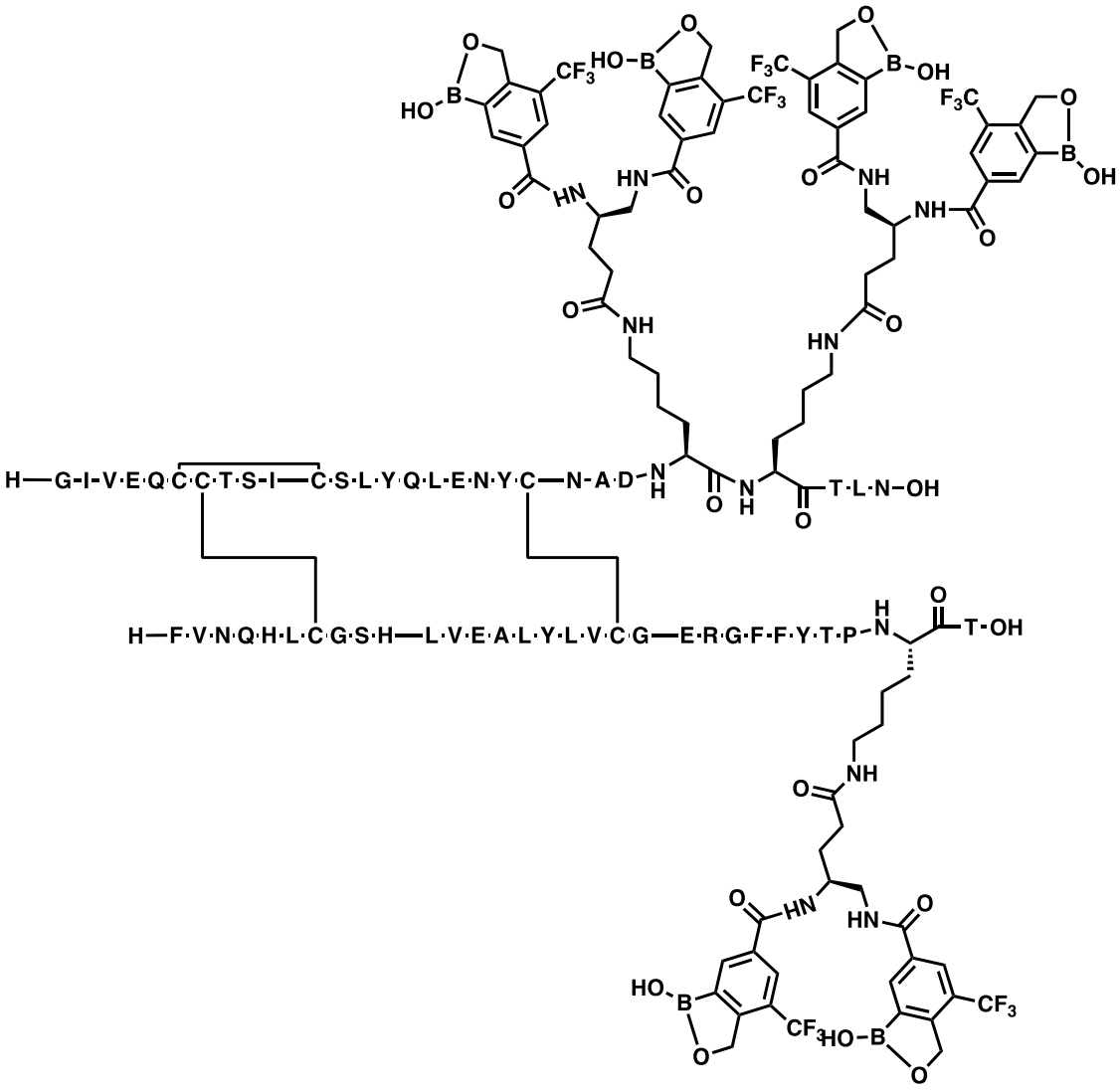
Ejemplo 598:



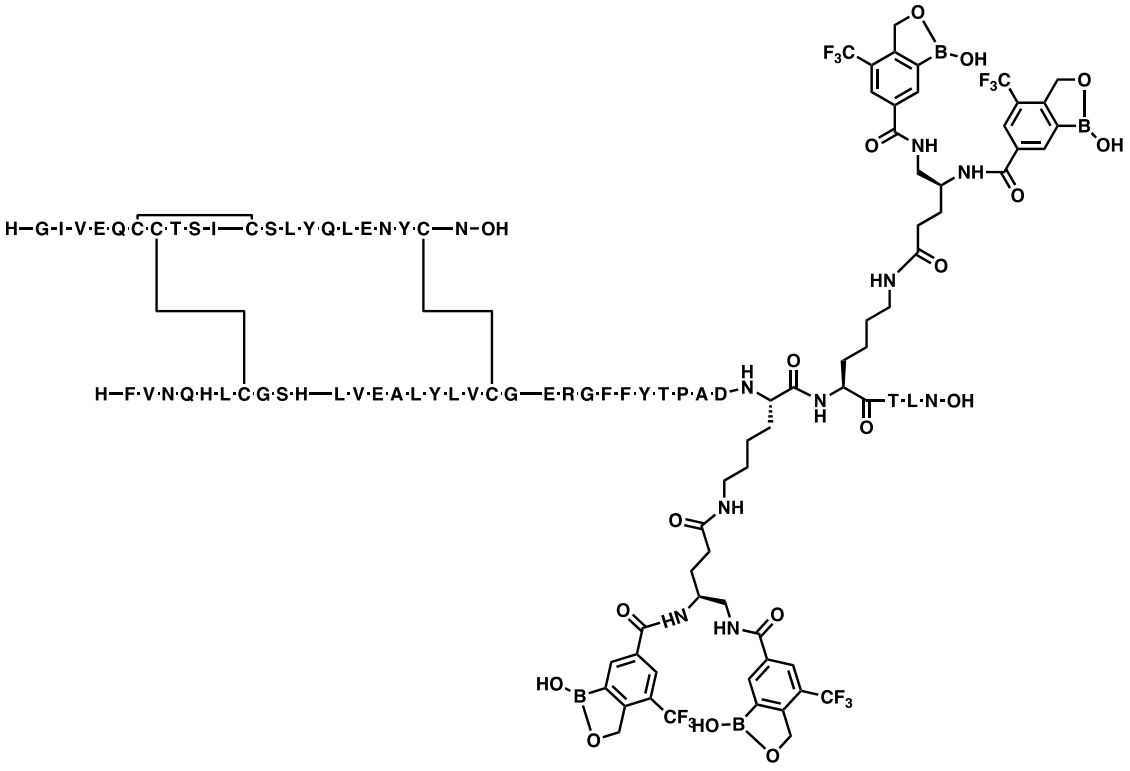
Ejemplo 599:



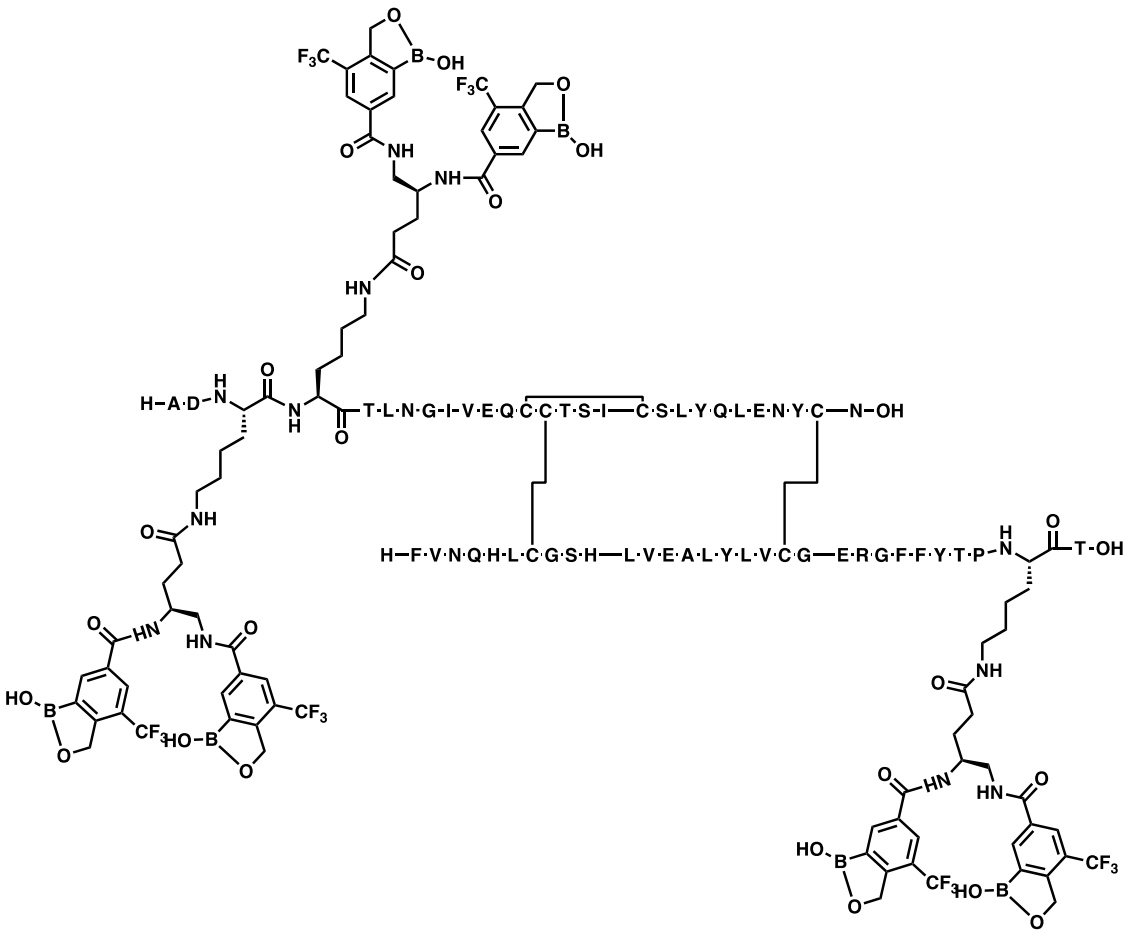
Ejemplo 600:



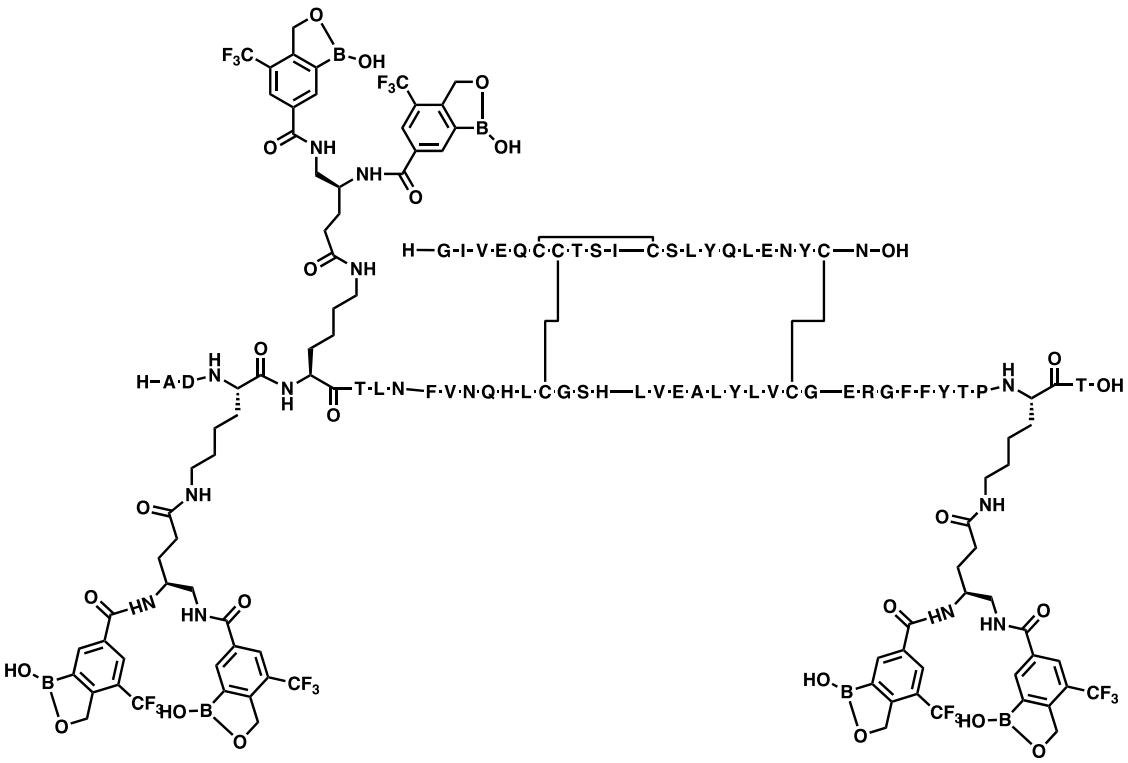
Ejemplo 601:


H–G-I-V-E-Q-C-C-T-S-I–C-S-L-Y-Q-L-E-N-Y-C–N–OH
H–F-V-N-Q-H-L-C-G-S-H–L-V-E-A-L-Y-L-V-C-G–E-R-G-F-F-Y-T-P-A-D
T-L-N-OH
F3C
B
OH
NH
HN
O
HO
CF3

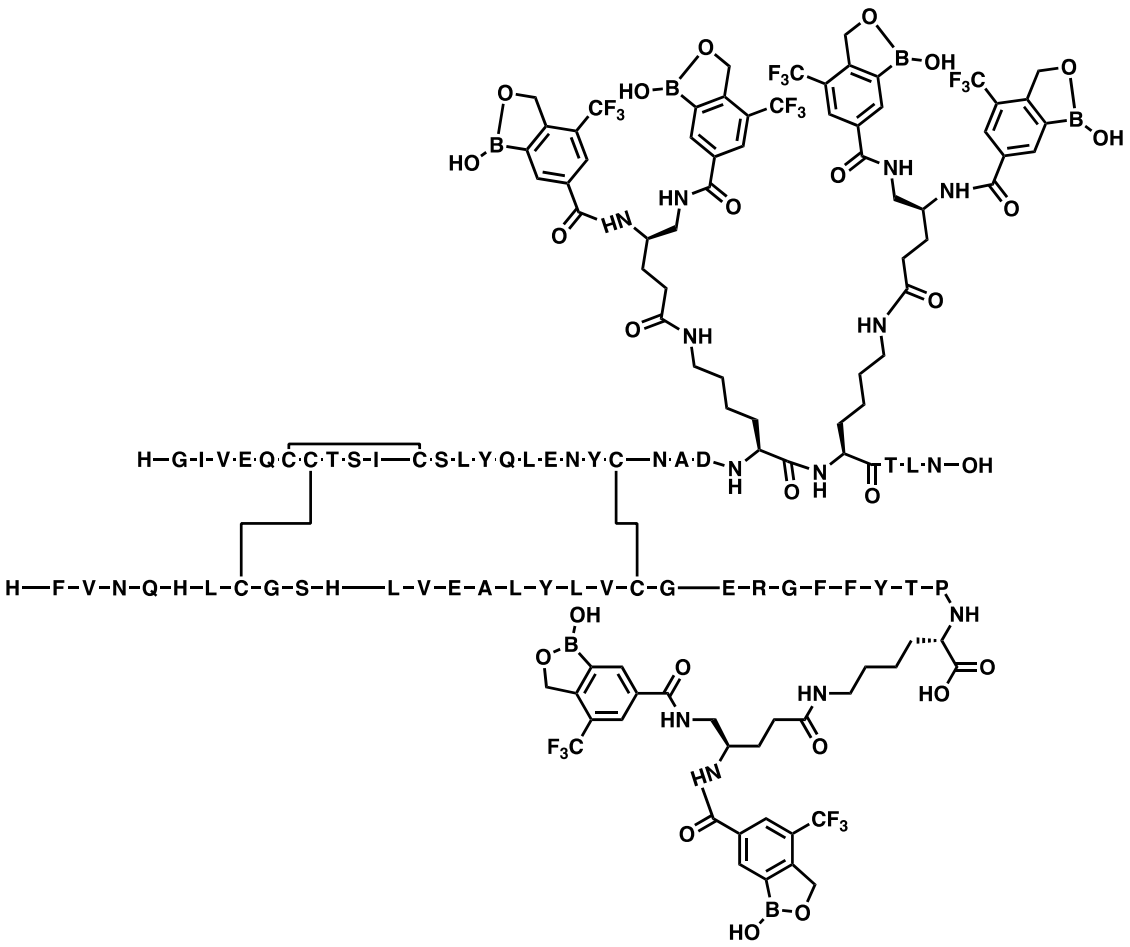
Ejemplo 602:



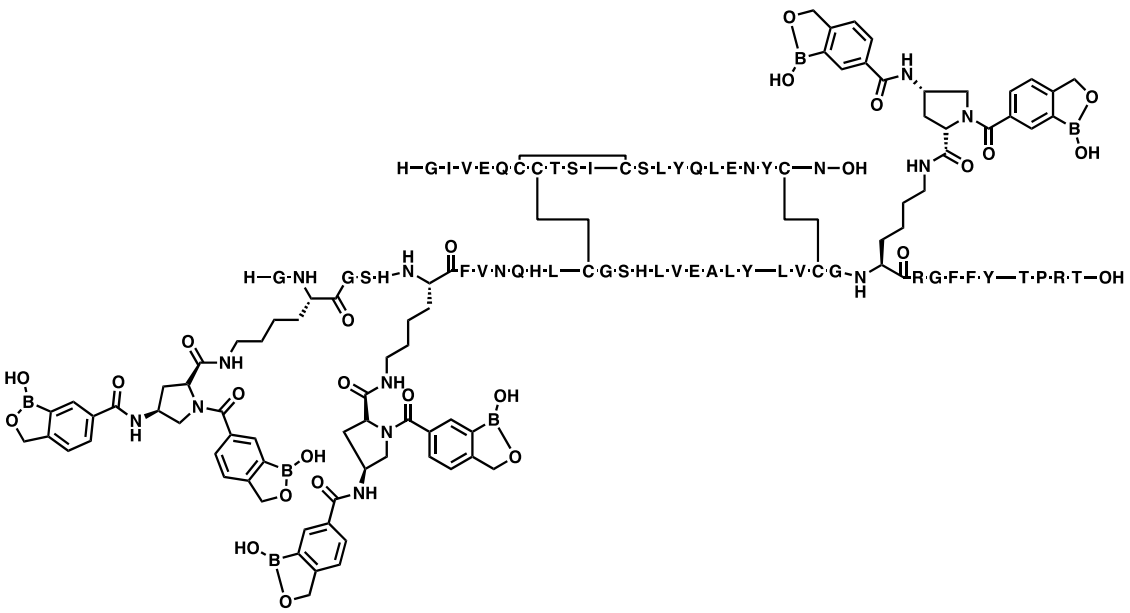
Ejemplo 603:



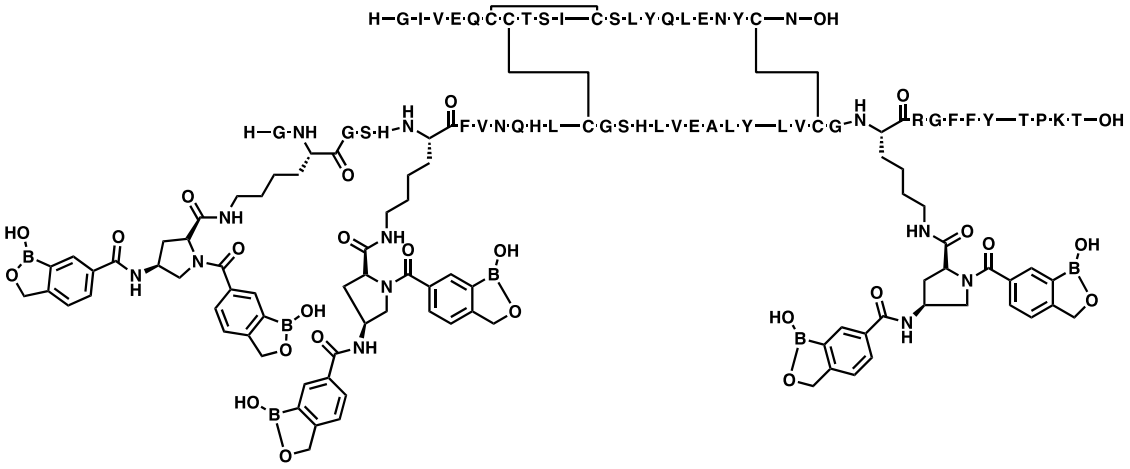
Ejemplo 604:



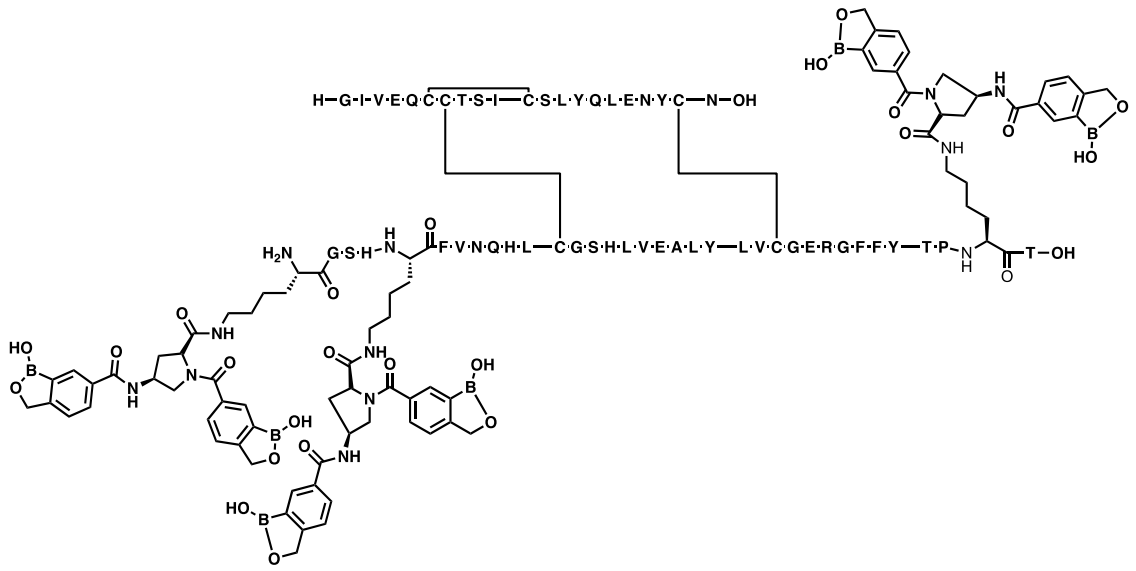
Ejemplo 605:



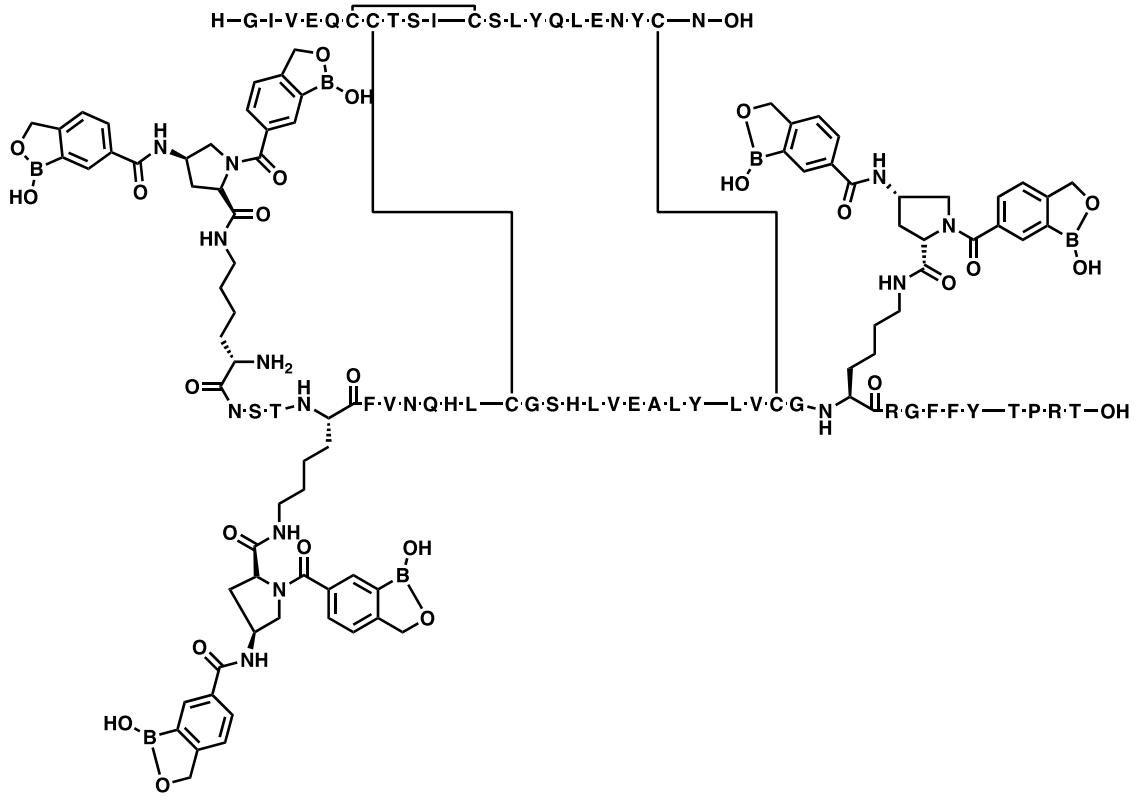
Ejemplo 606:



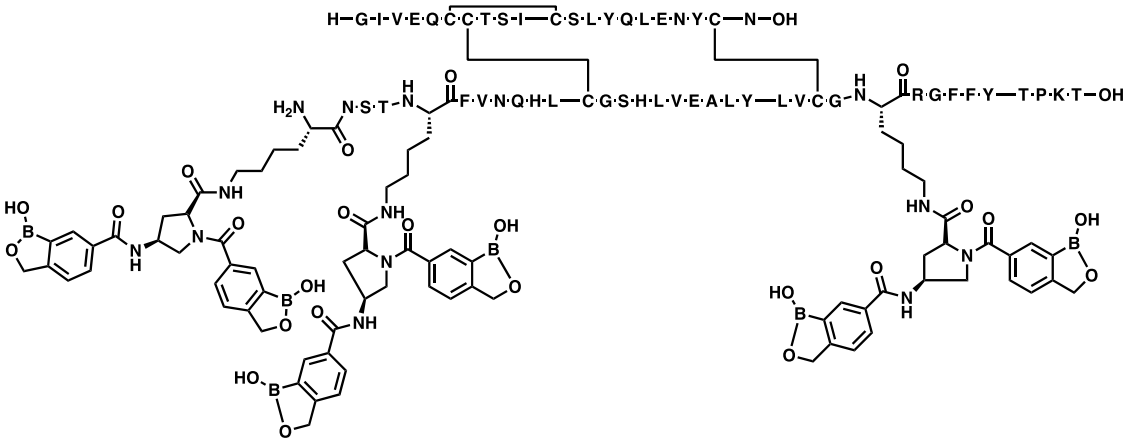
Ejemplo 607:



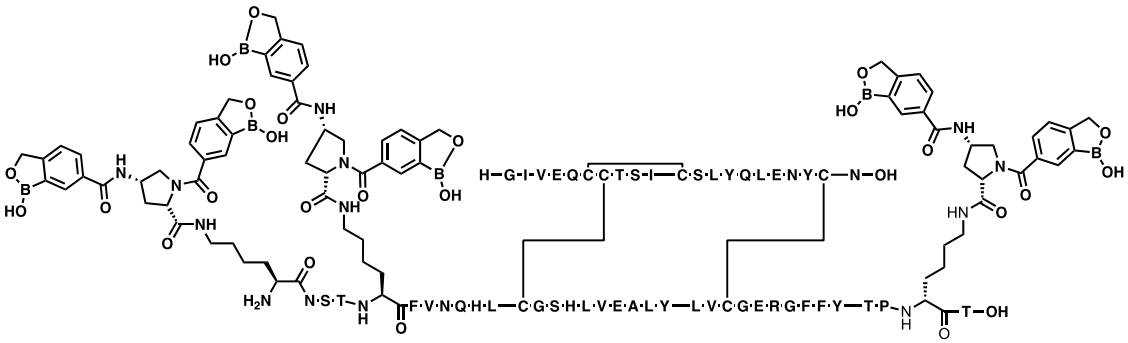
Ejemplo 608:



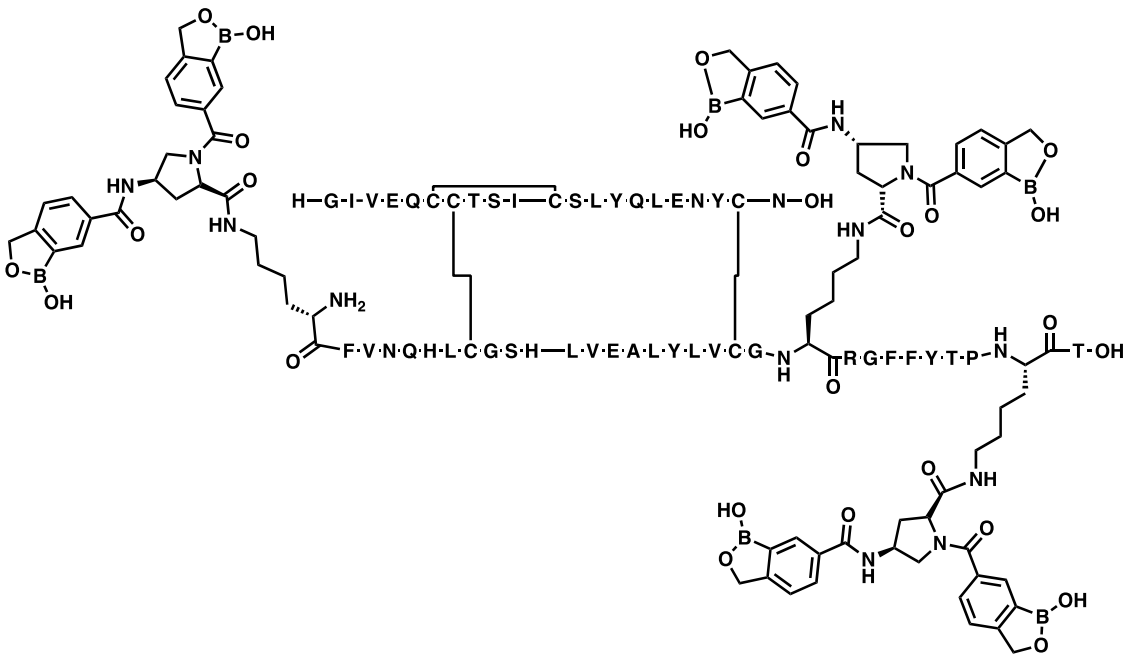
Ejemplo 609:



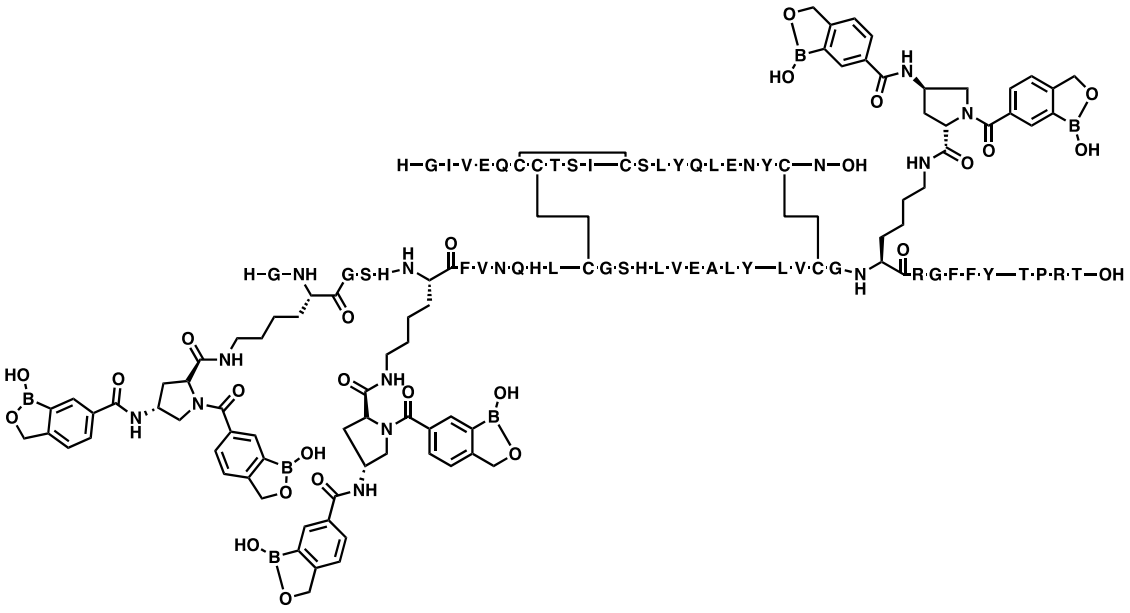
Ejemplo 610:



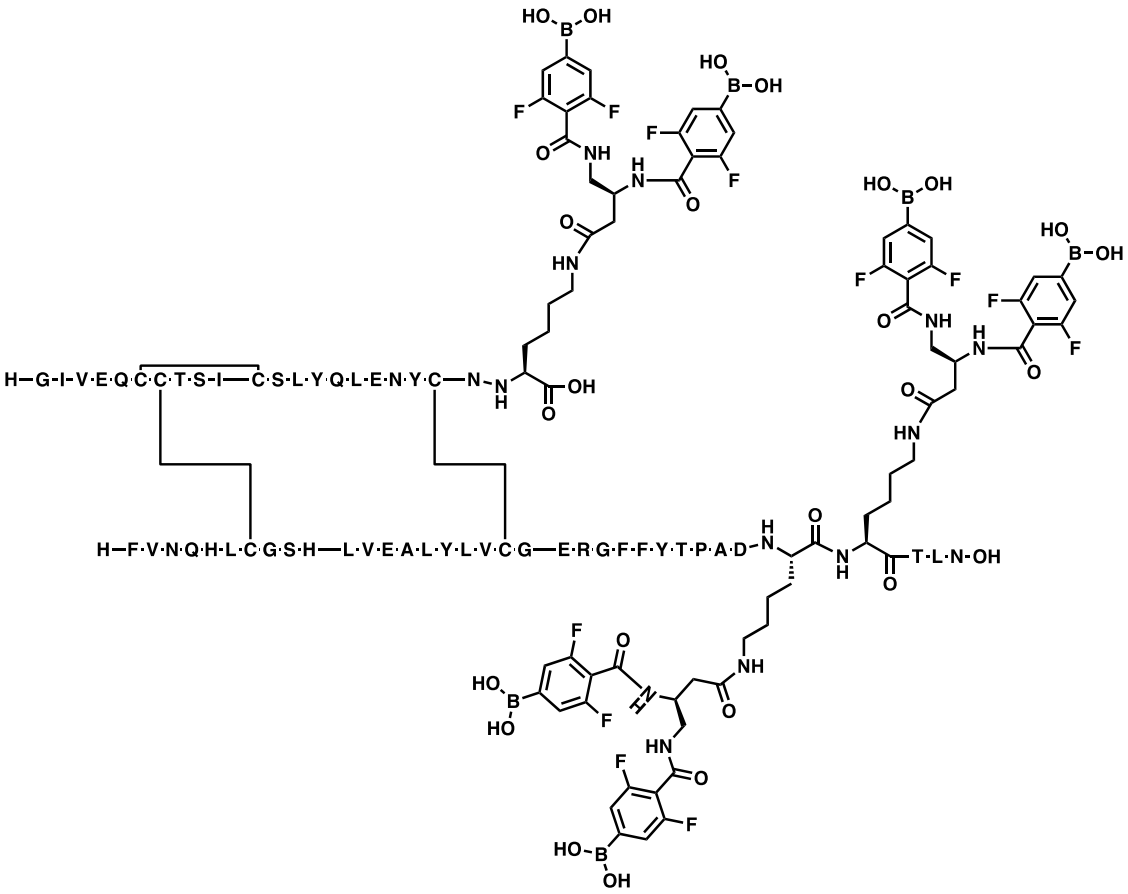
Ejemplo 611:



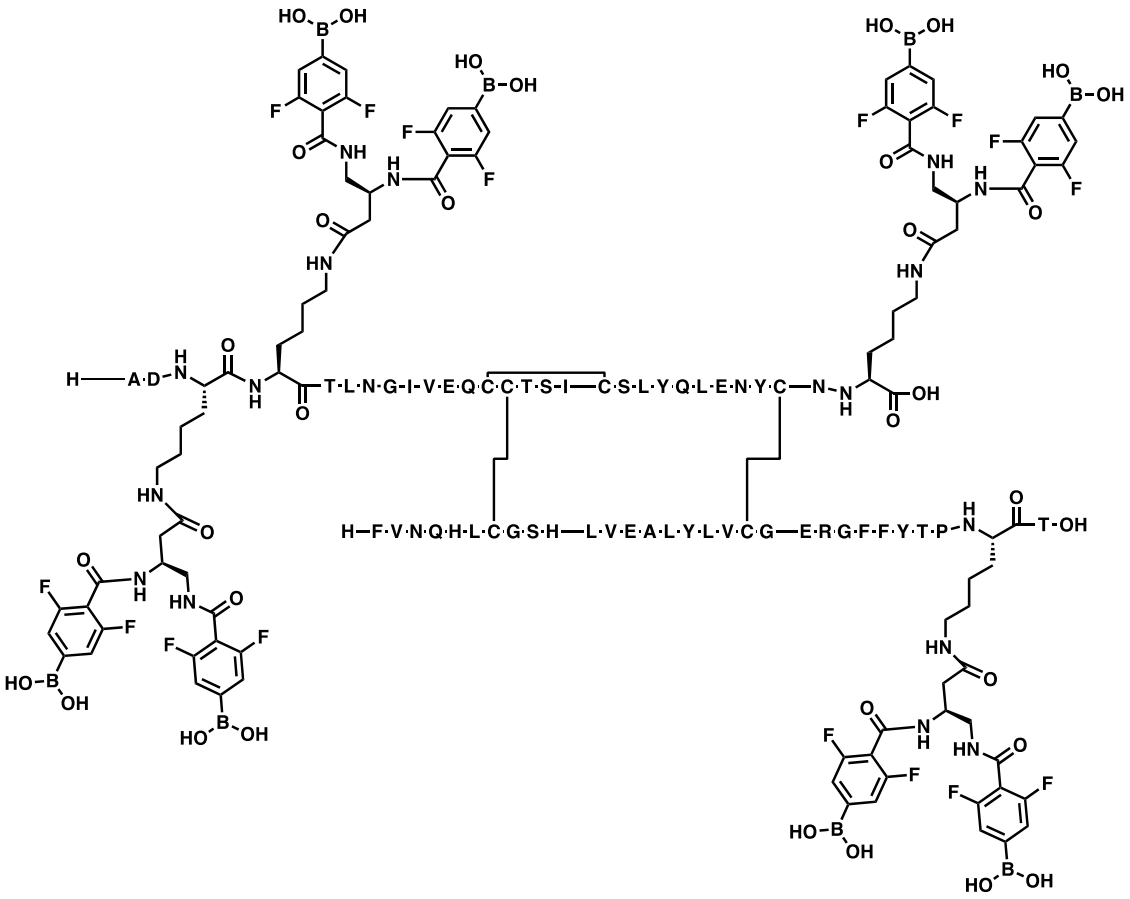
Ejemplo 612:



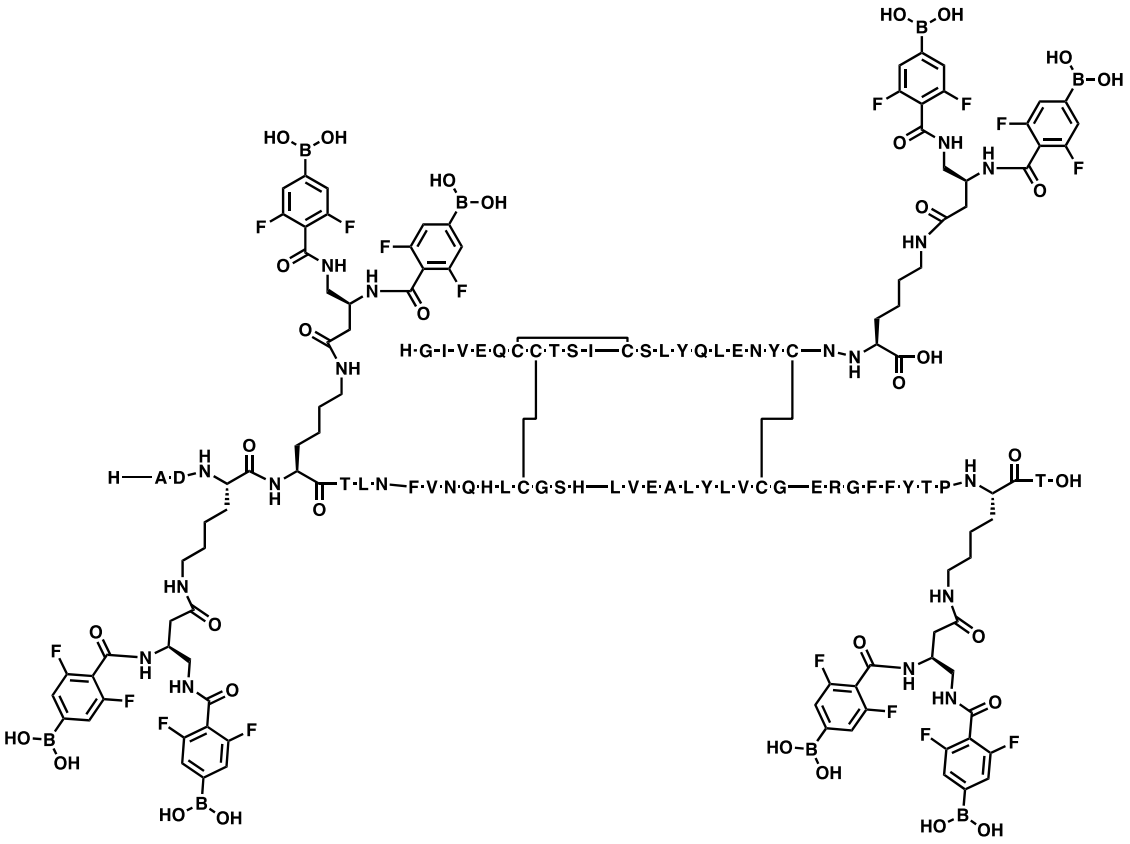
Ejemplo 613:



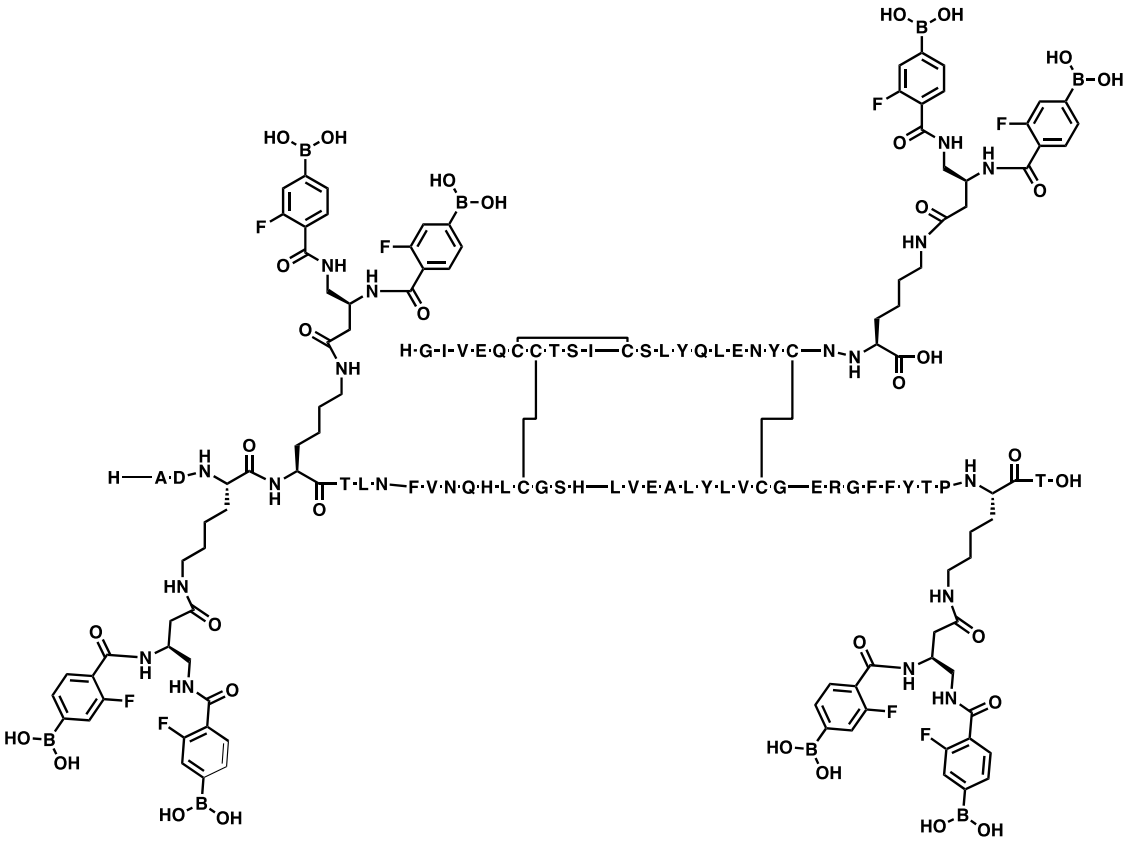
Ejemplo 614:



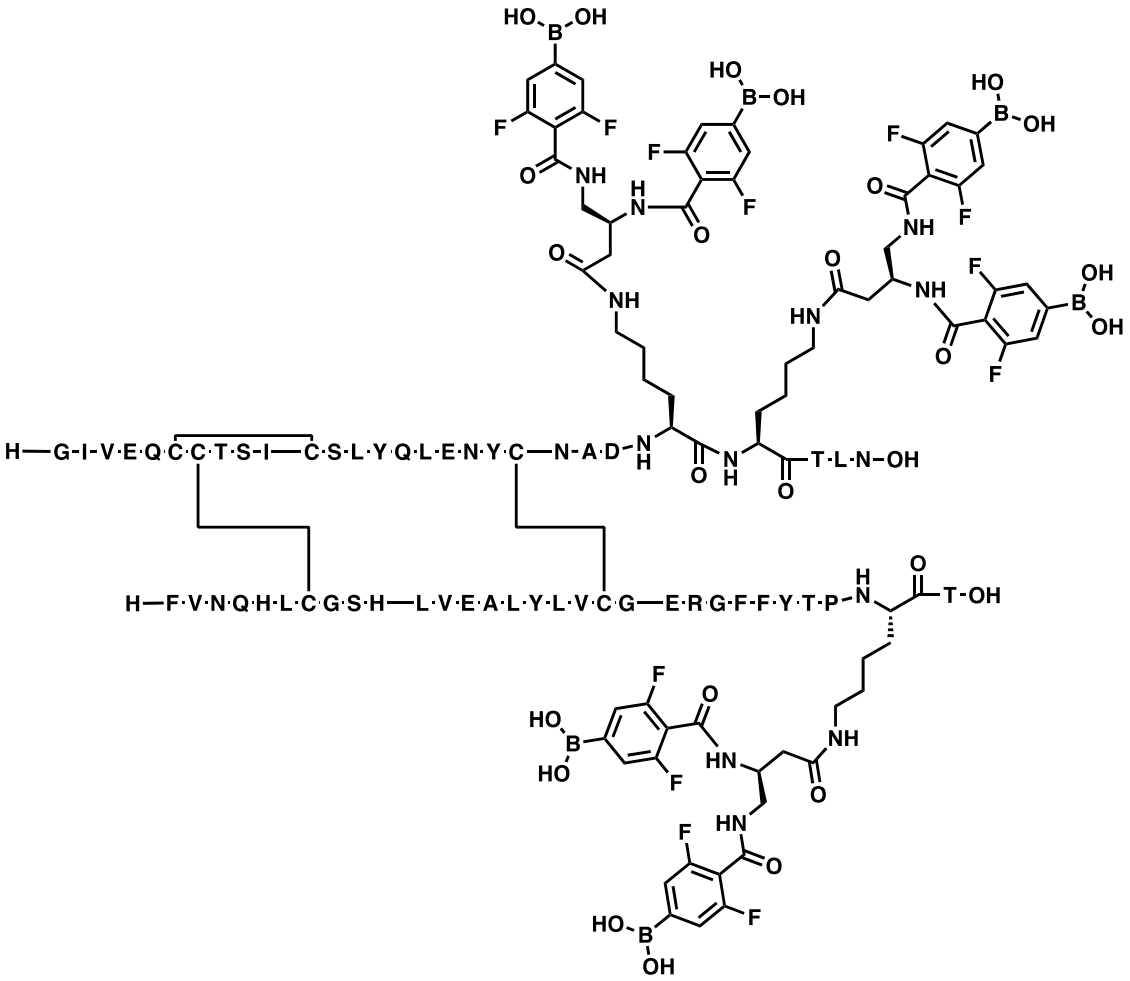
Ejemplo 615:



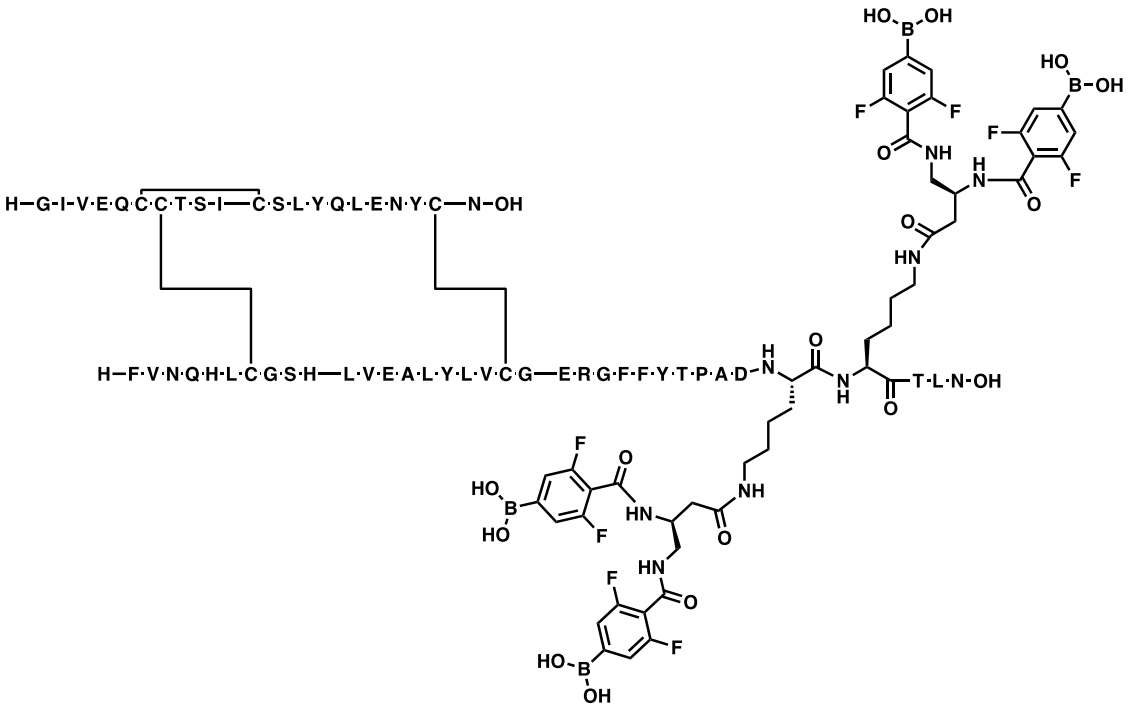
Ejemplo 616:



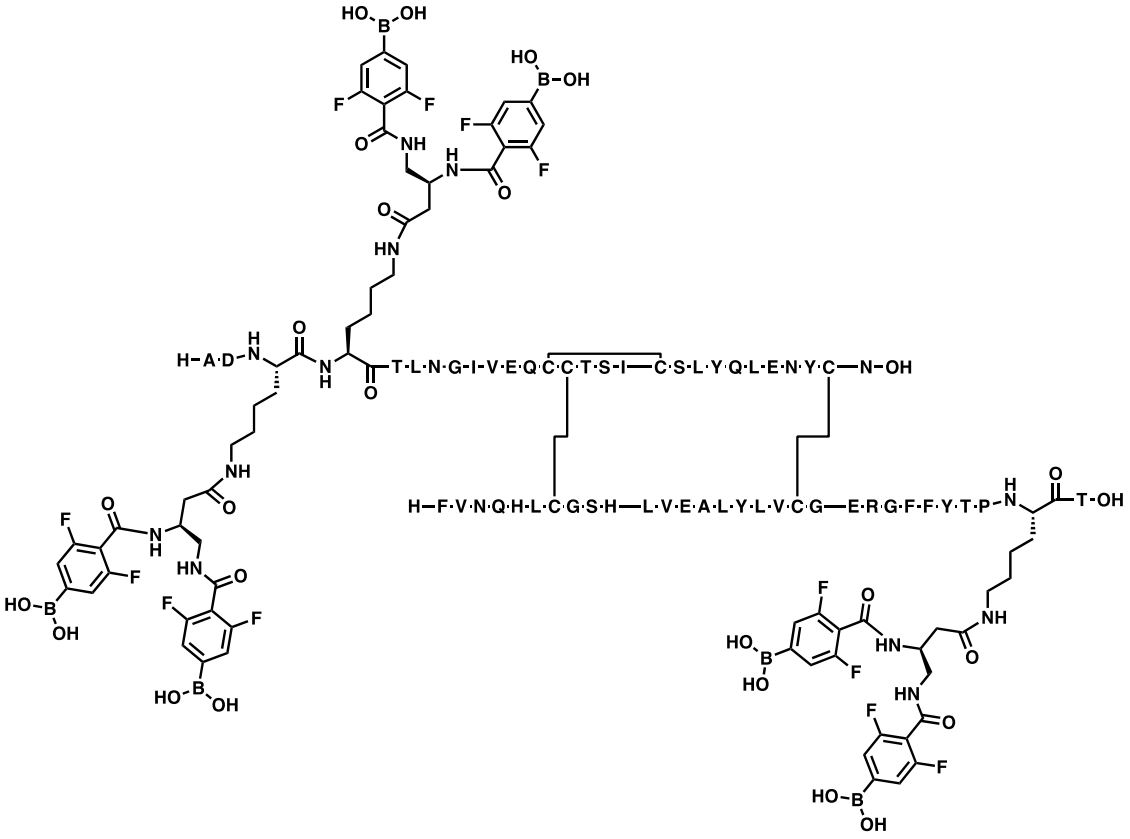
Ejemplo 617:



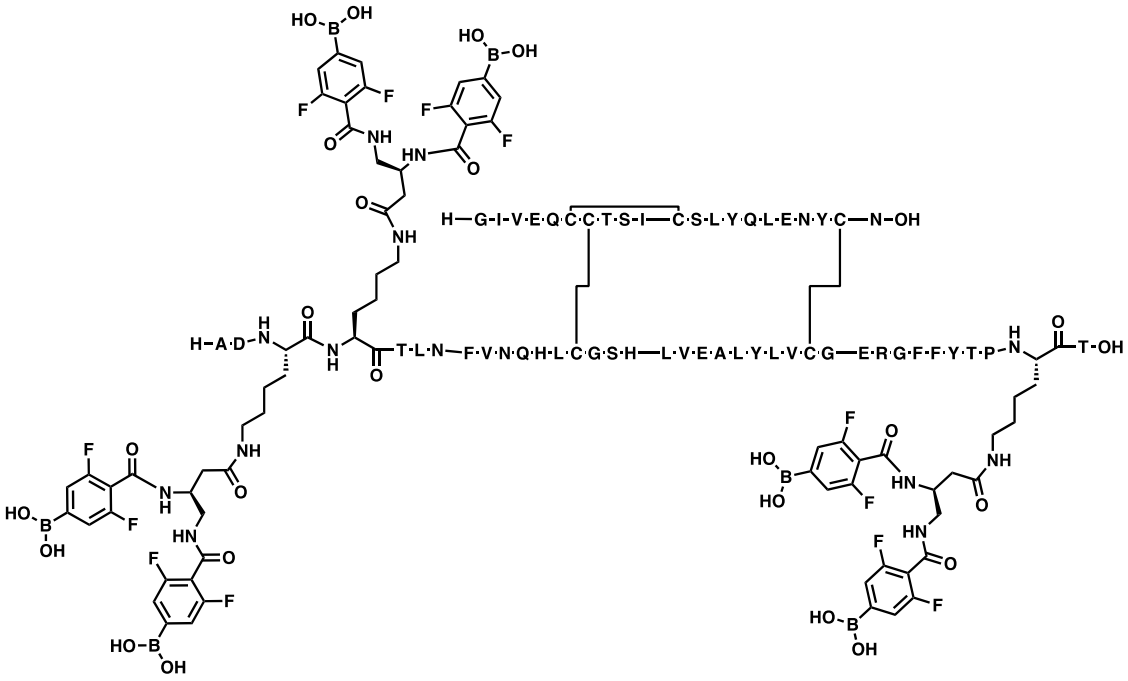
Ejemplo 618:



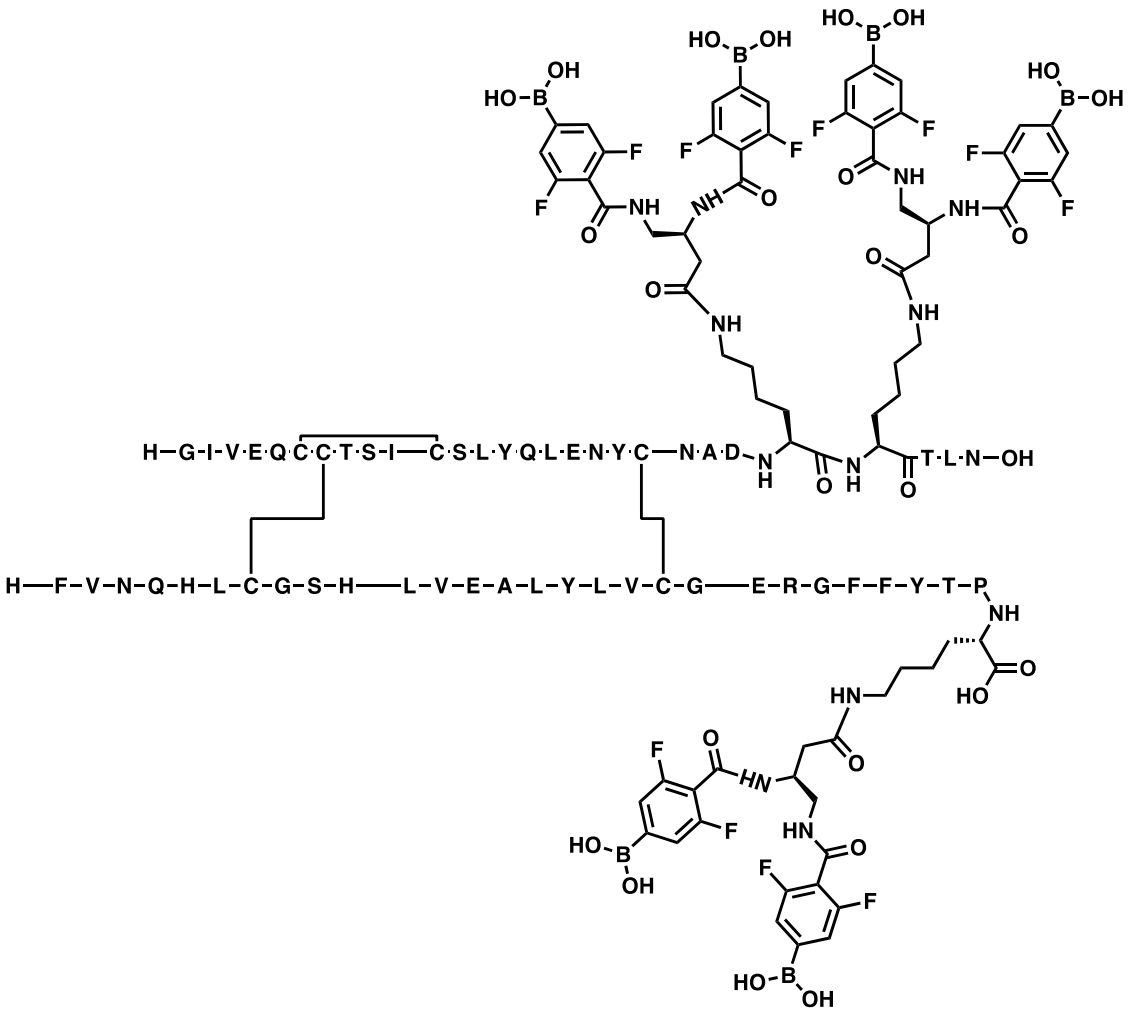
Ejemplo 619:



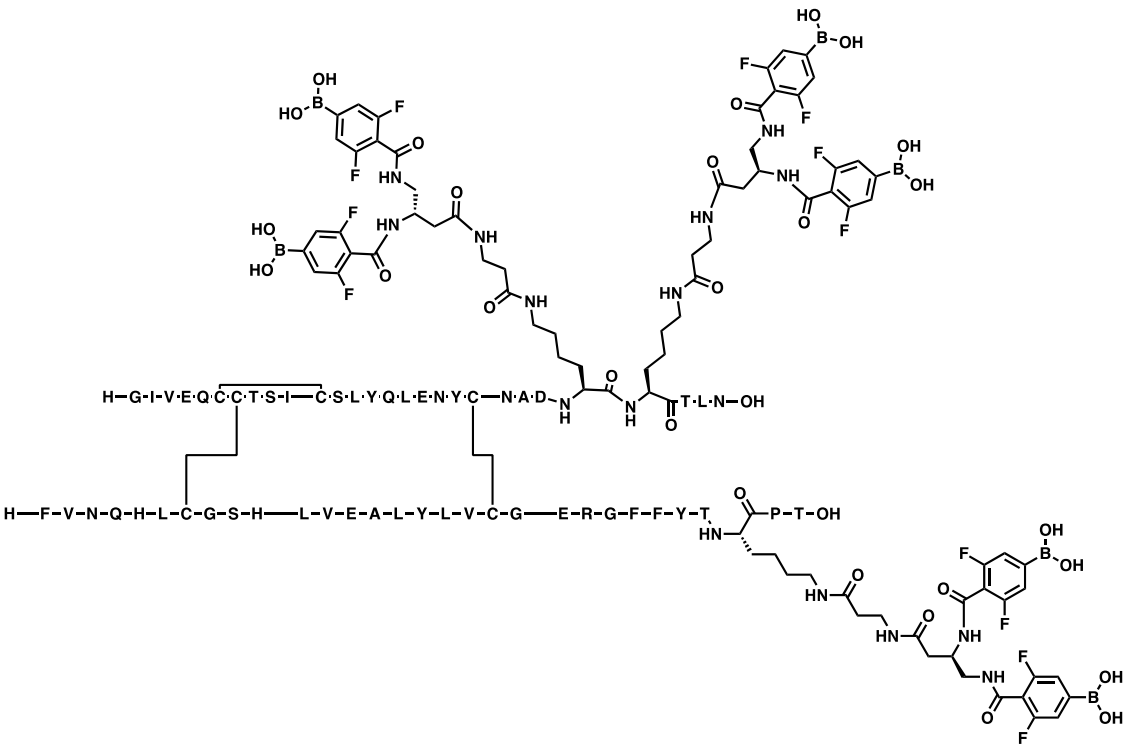
Ejemplo 620:



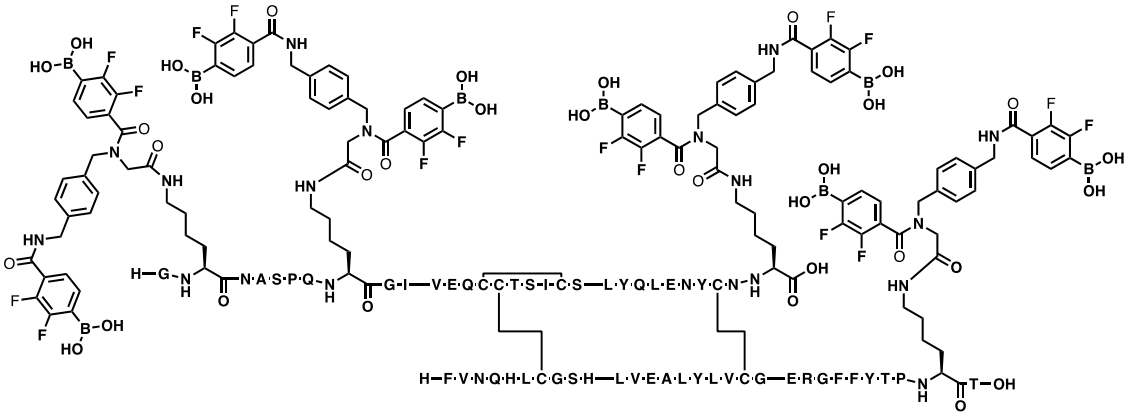
Ejemplo 621:



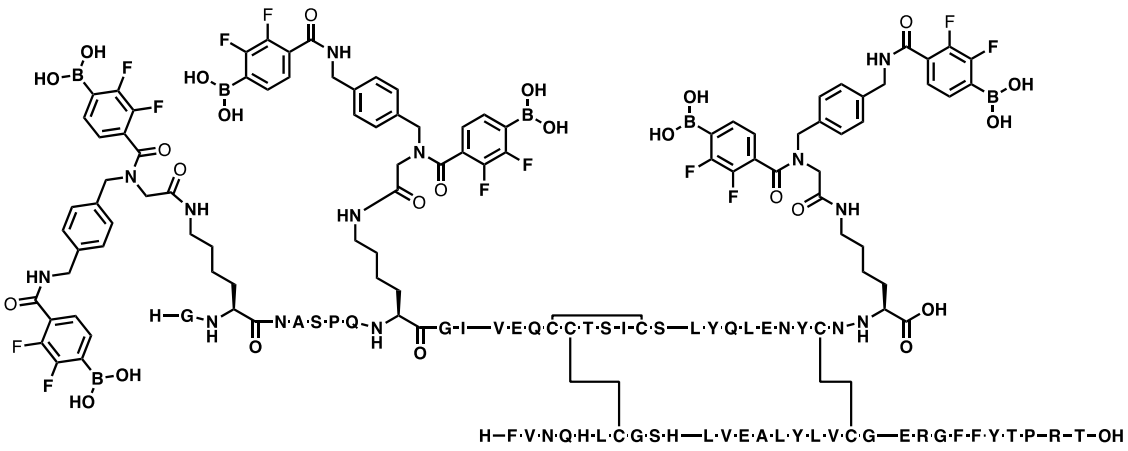
Ejemplo 622:



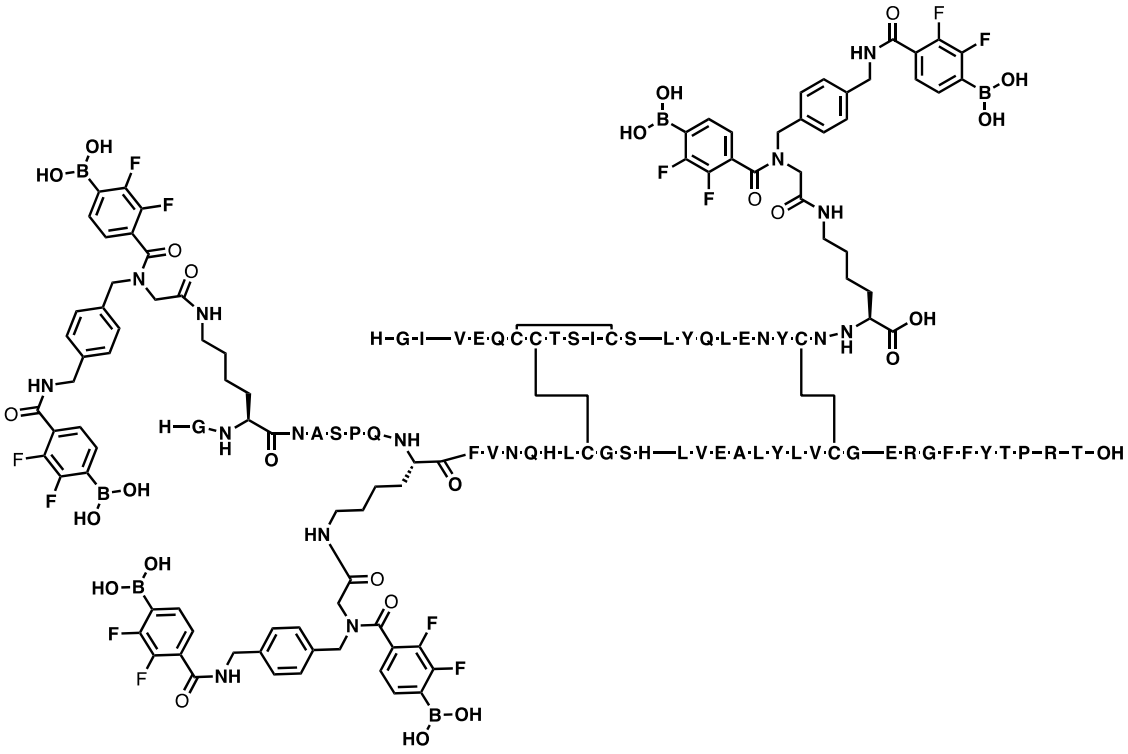
Ejemplo 623:



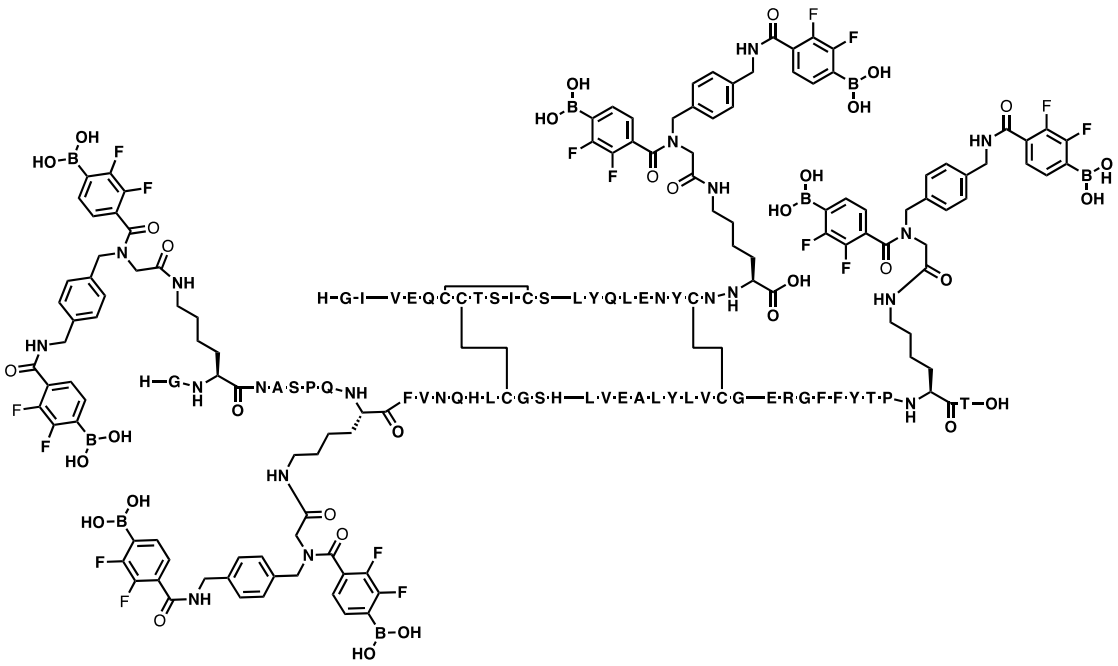
Ejemplo 624:



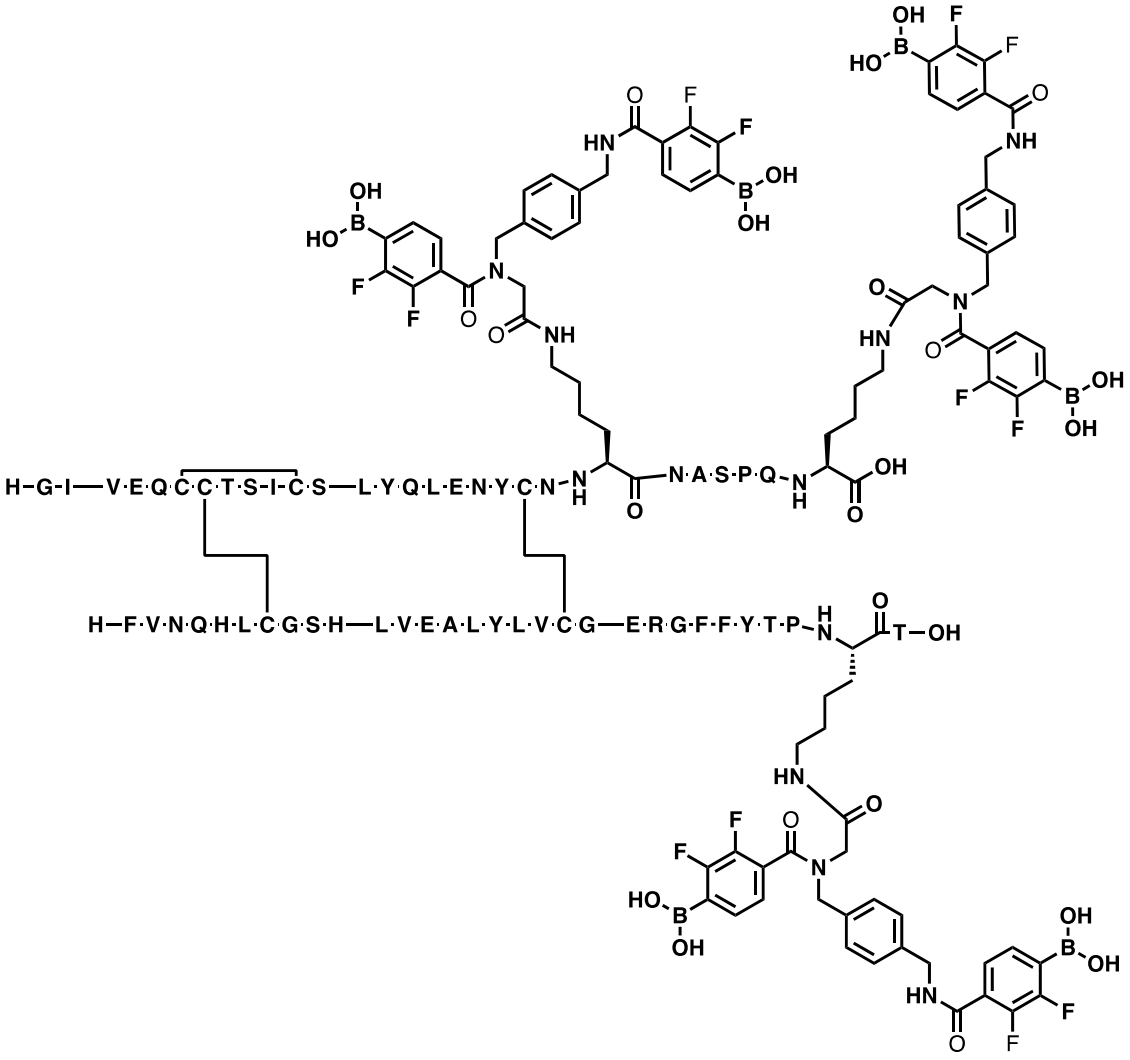
Ejemplo 625:



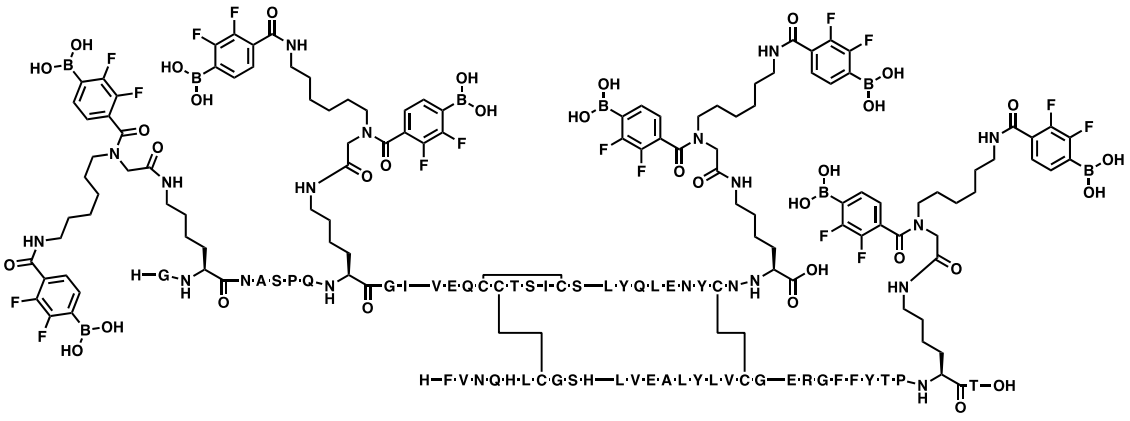
Ejemplo 626:



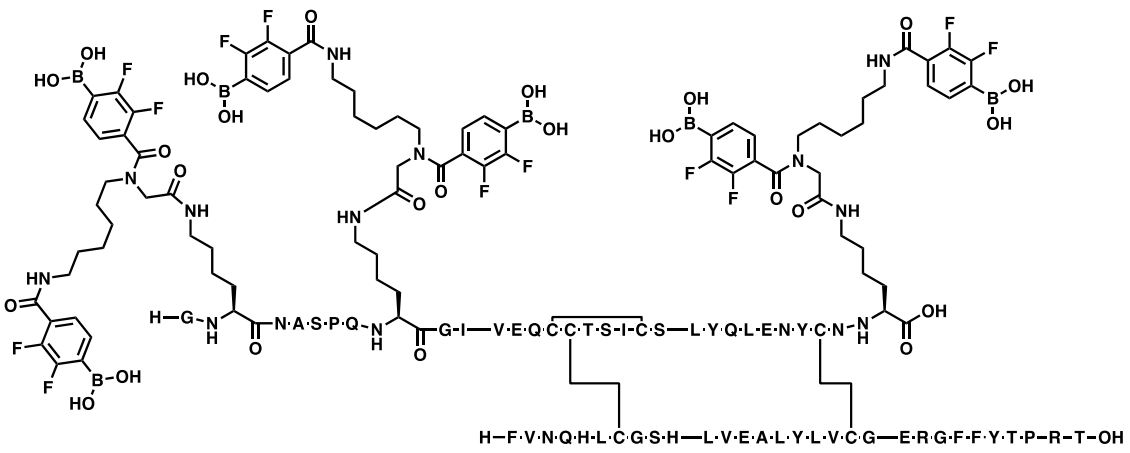
Ejemplo 627:



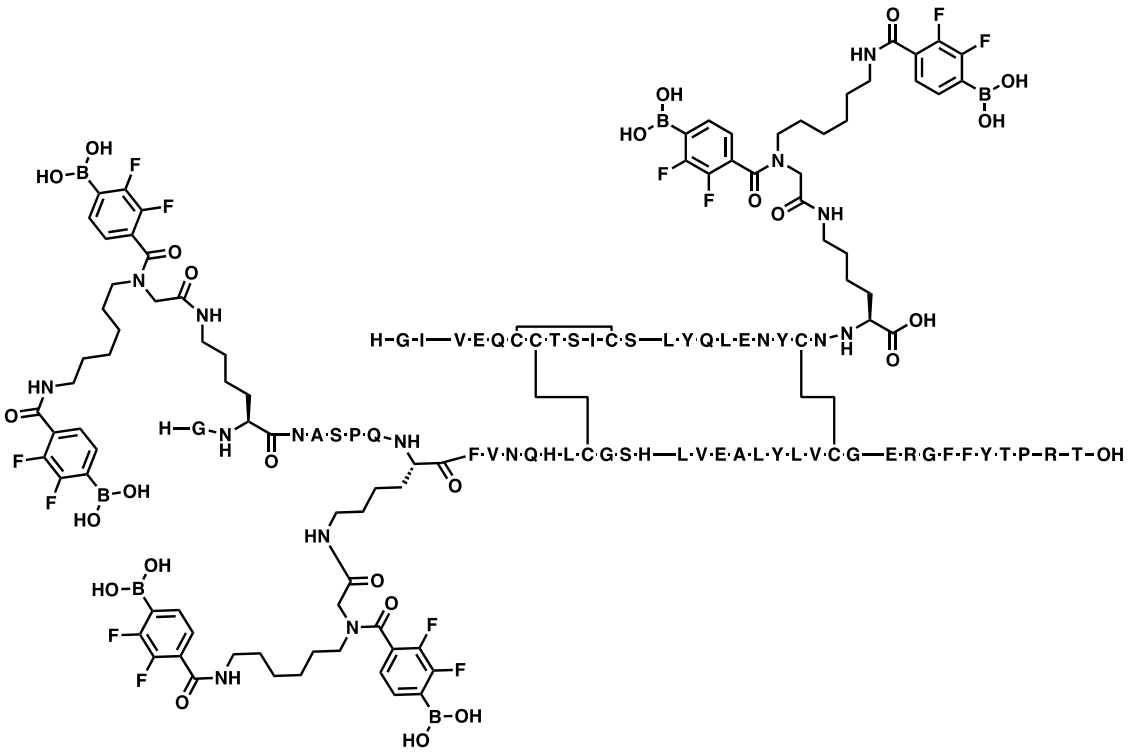
Ejemplo 628:



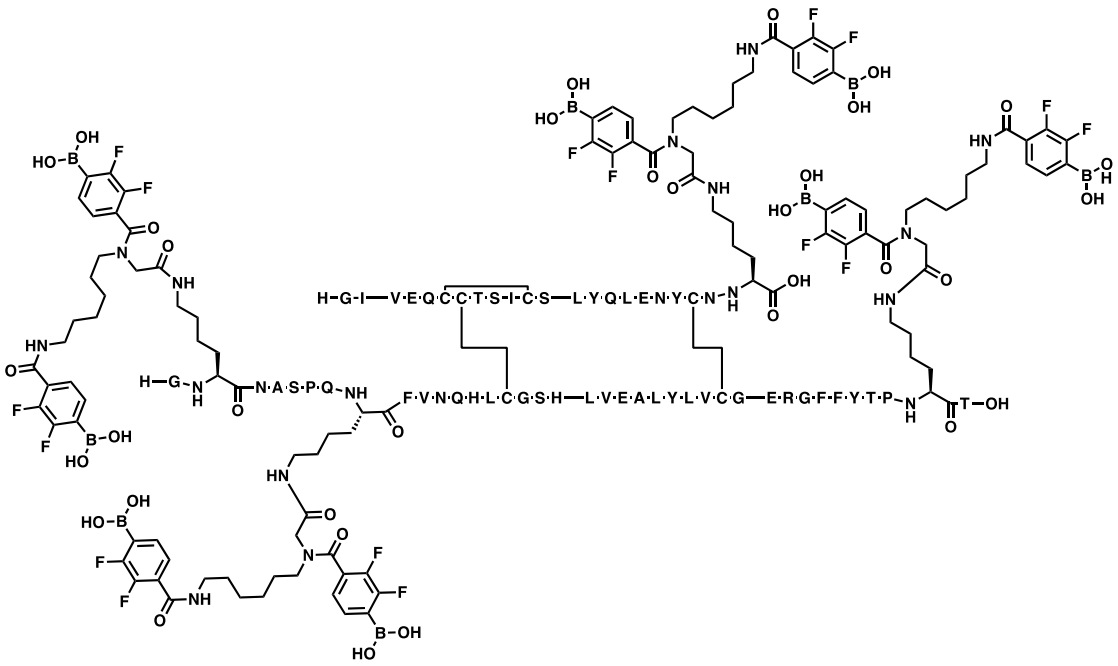
Ejemplo 629:



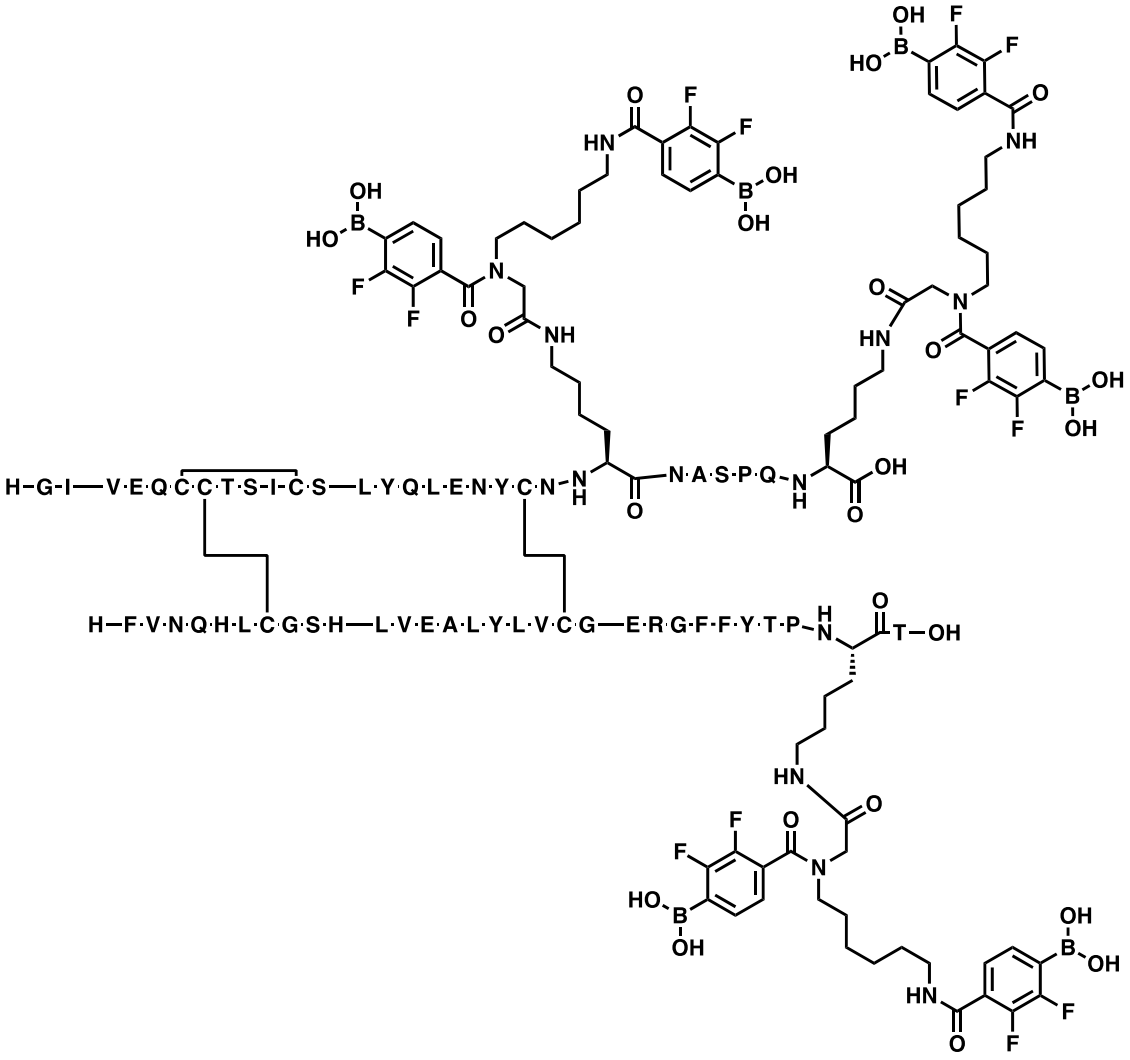
Ejemplo 630:



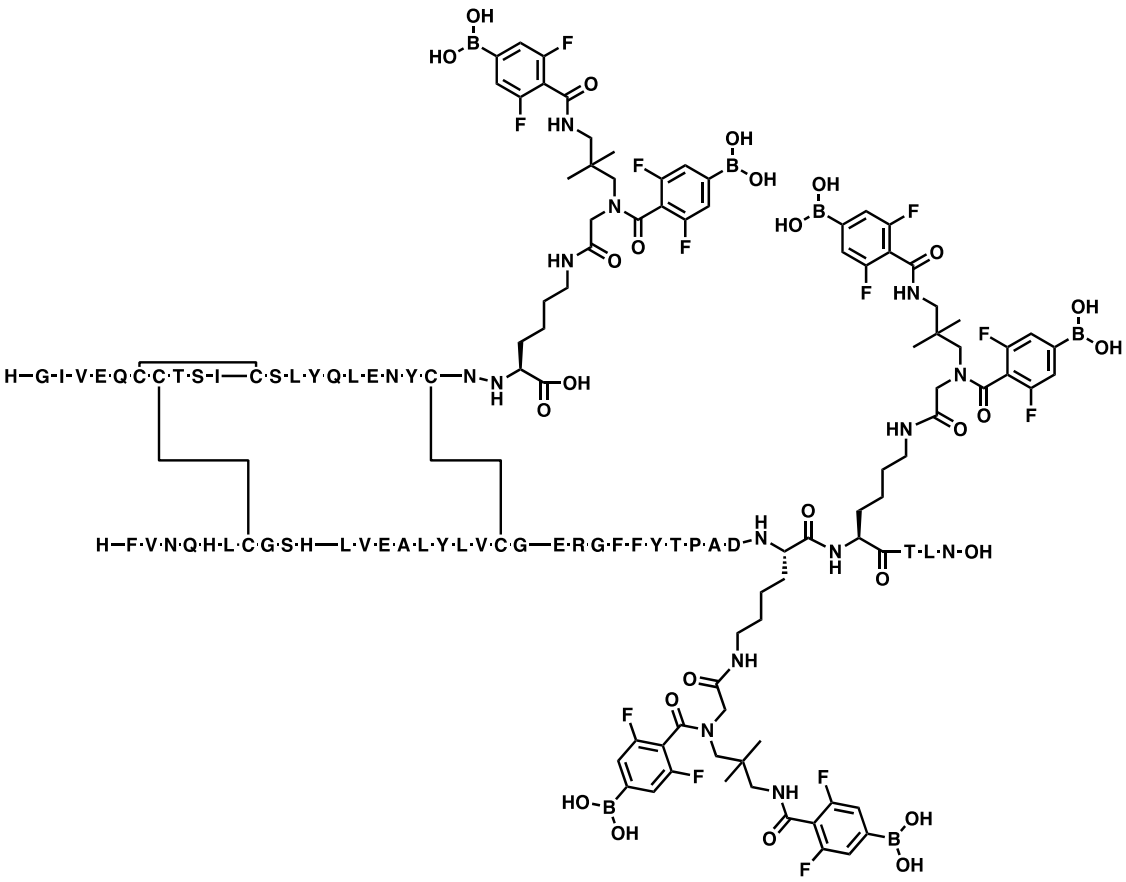
Ejemplo 631:



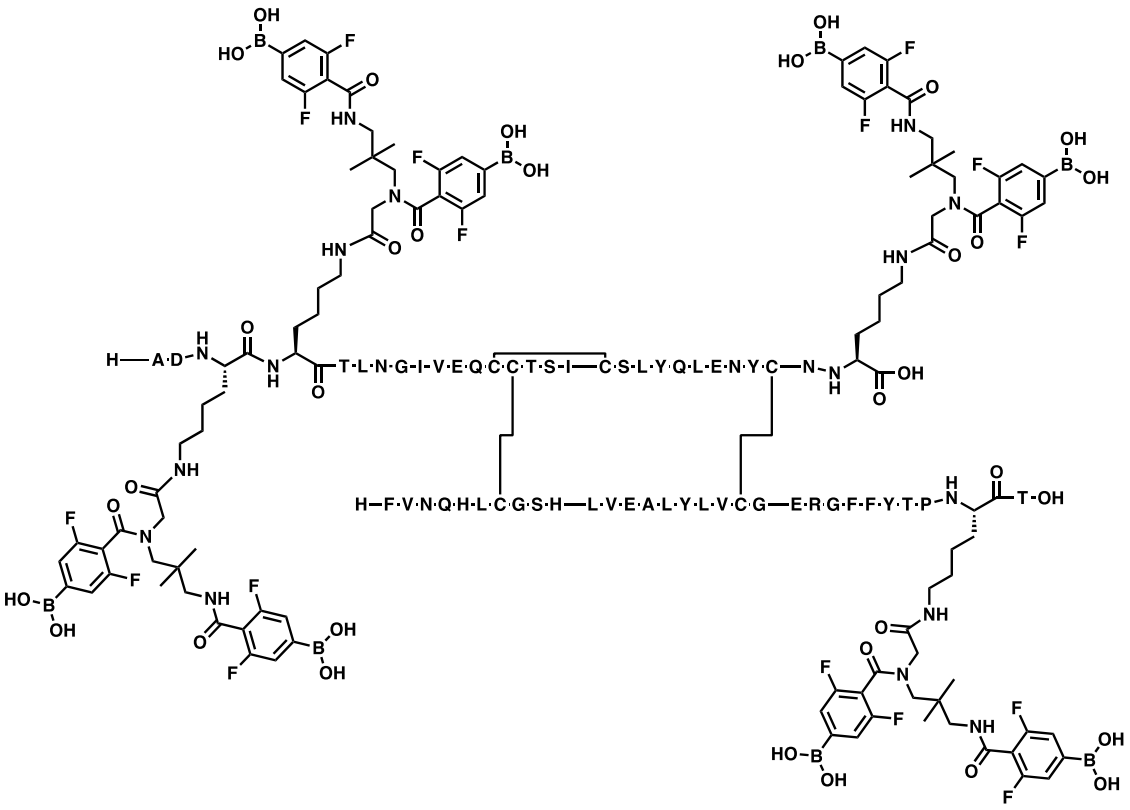
Ejemplo 632:



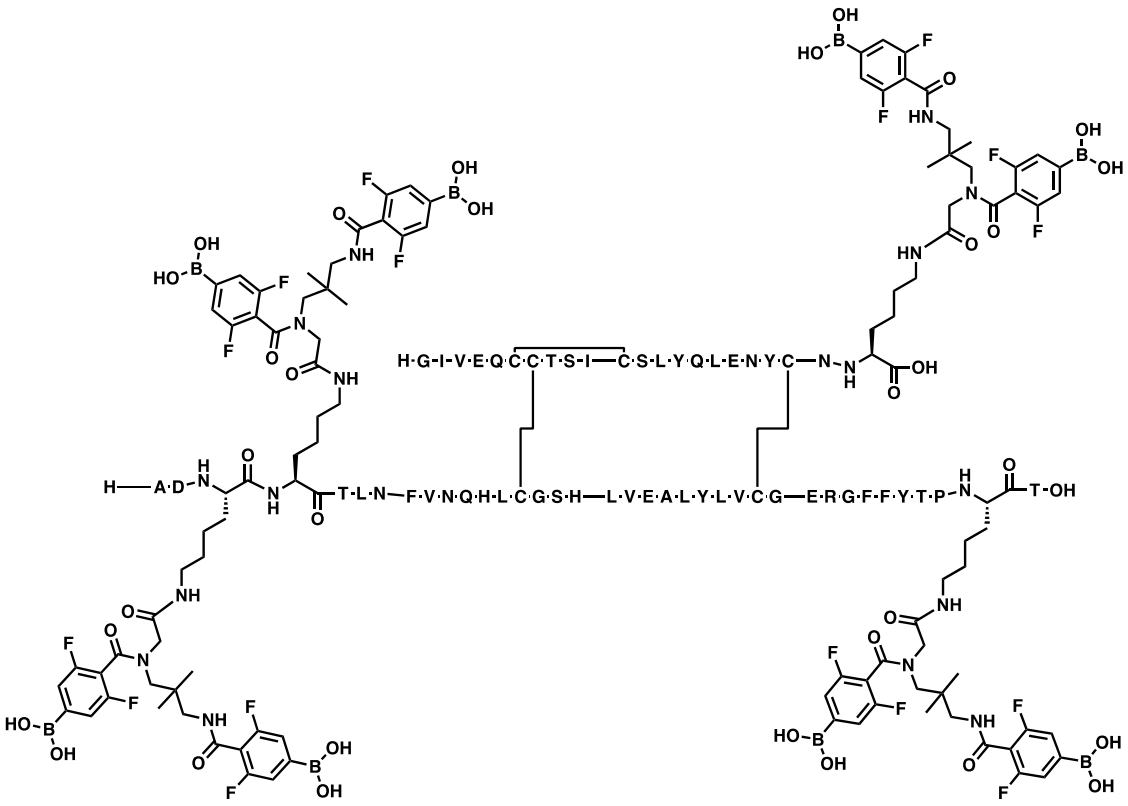
Ejemplo 633:



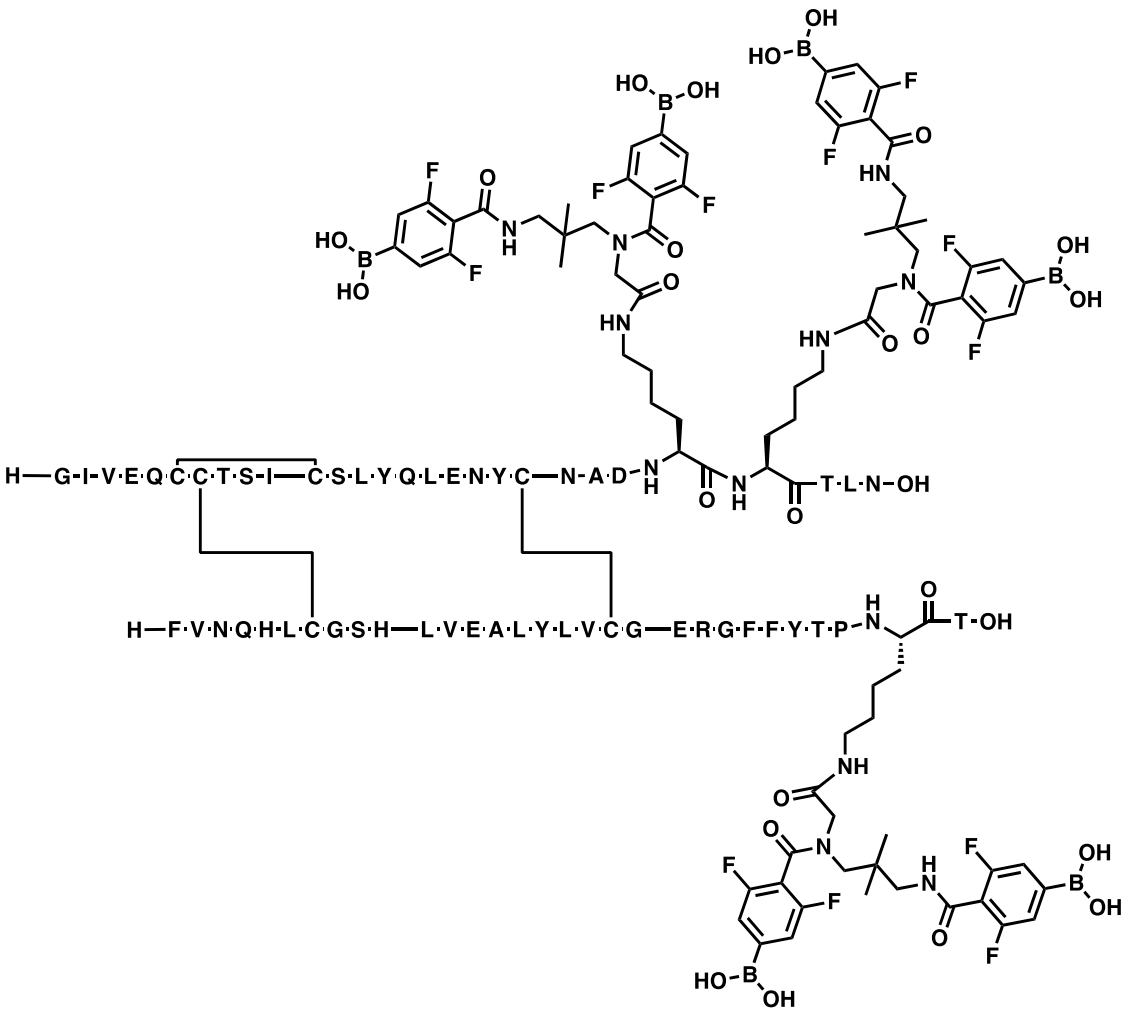
Ejemplo 634:



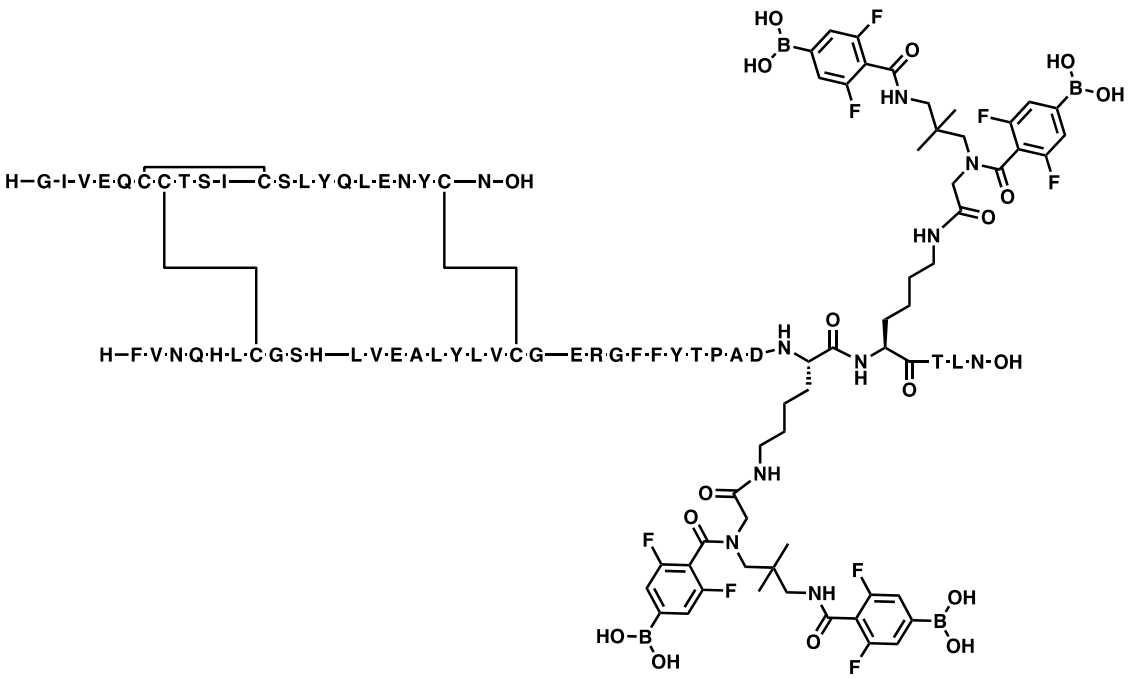
Ejemplo 635:



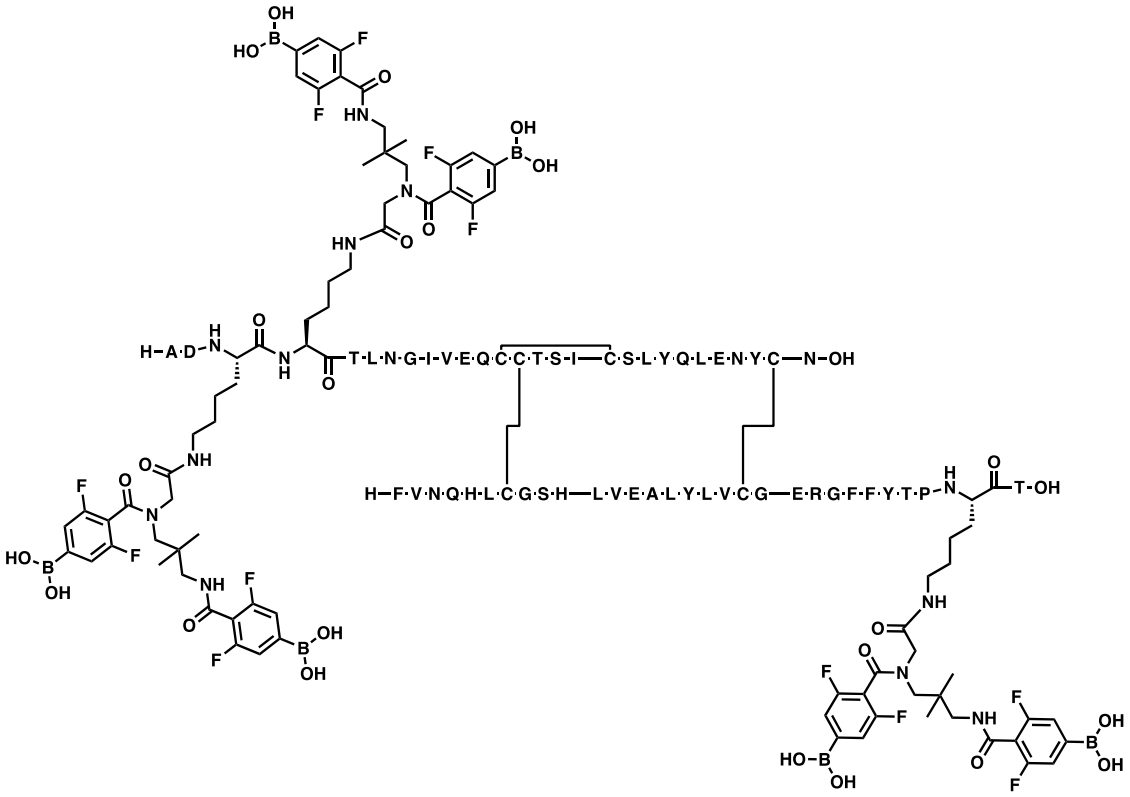
Ejemplo 636:



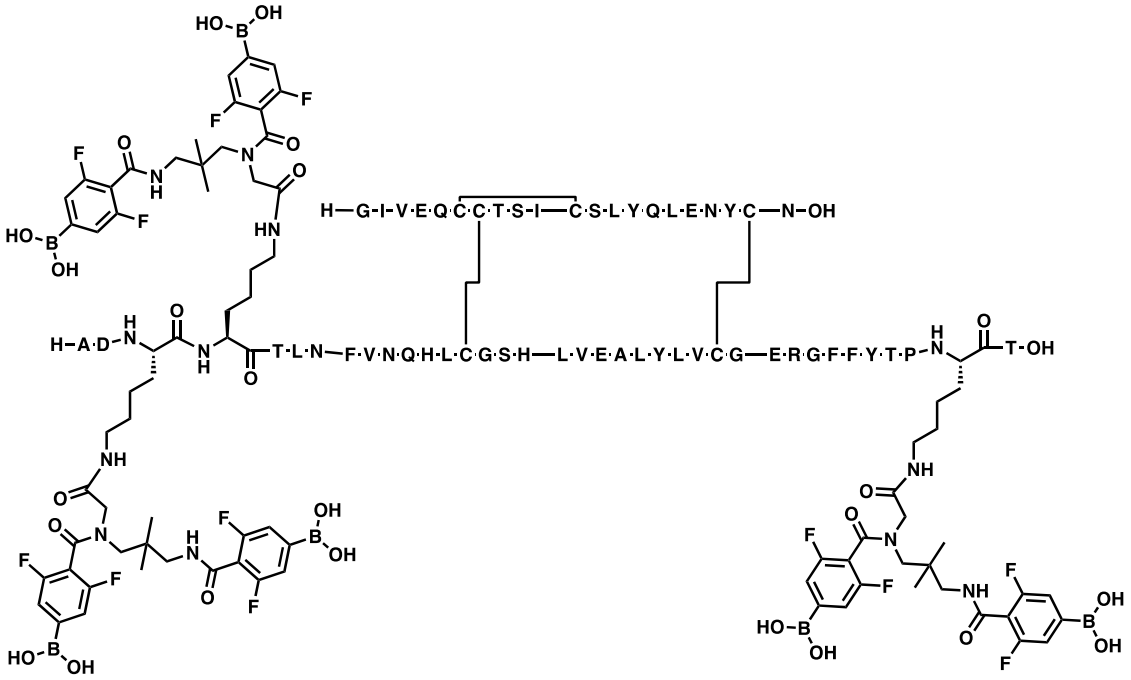
Ejemplo 637:



Ejemplo 638:

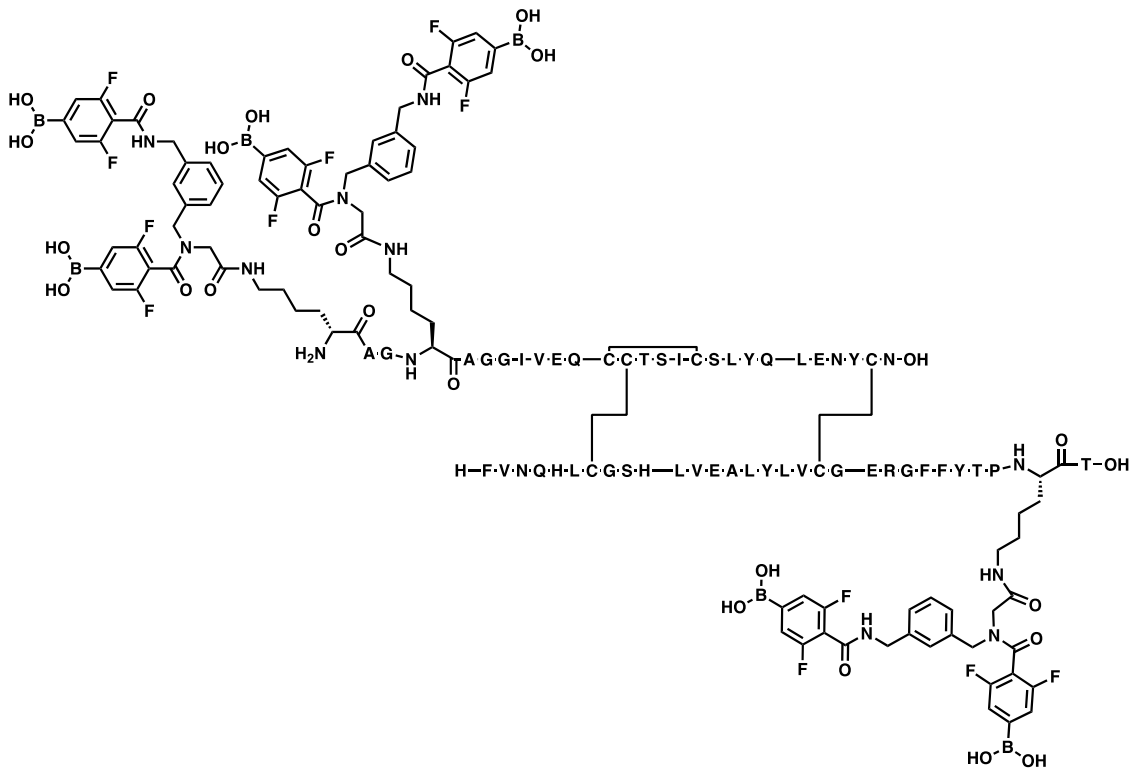


Ejemplo 639:

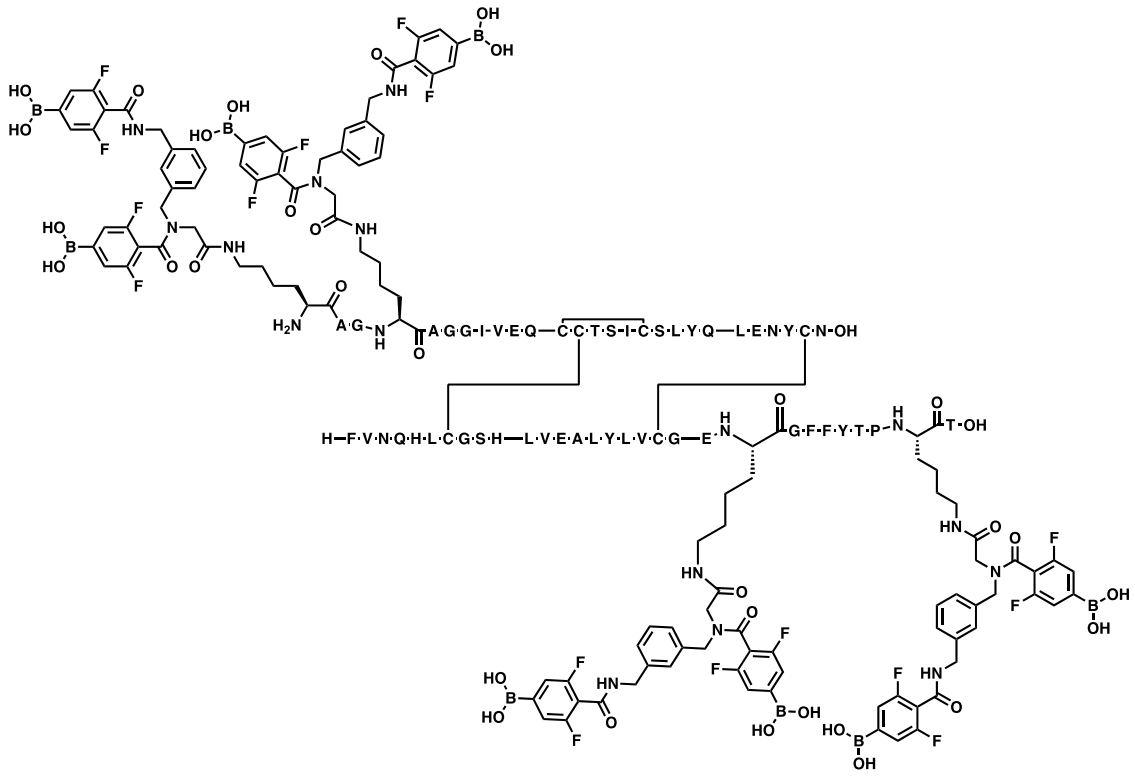


Ejemplo 640:

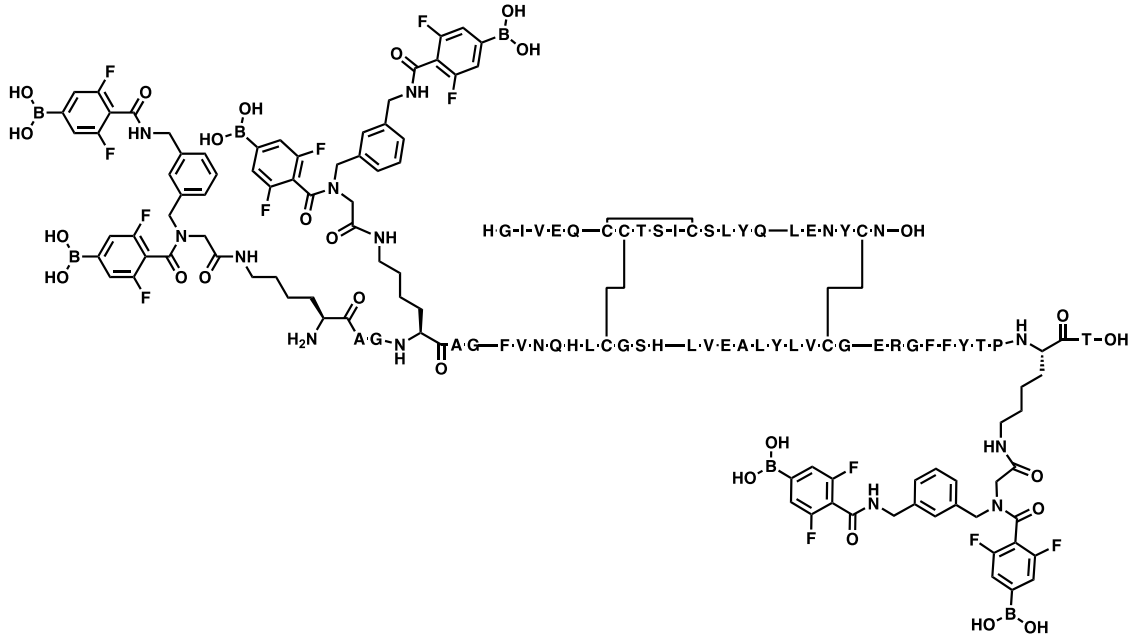
Ejemplo 641:



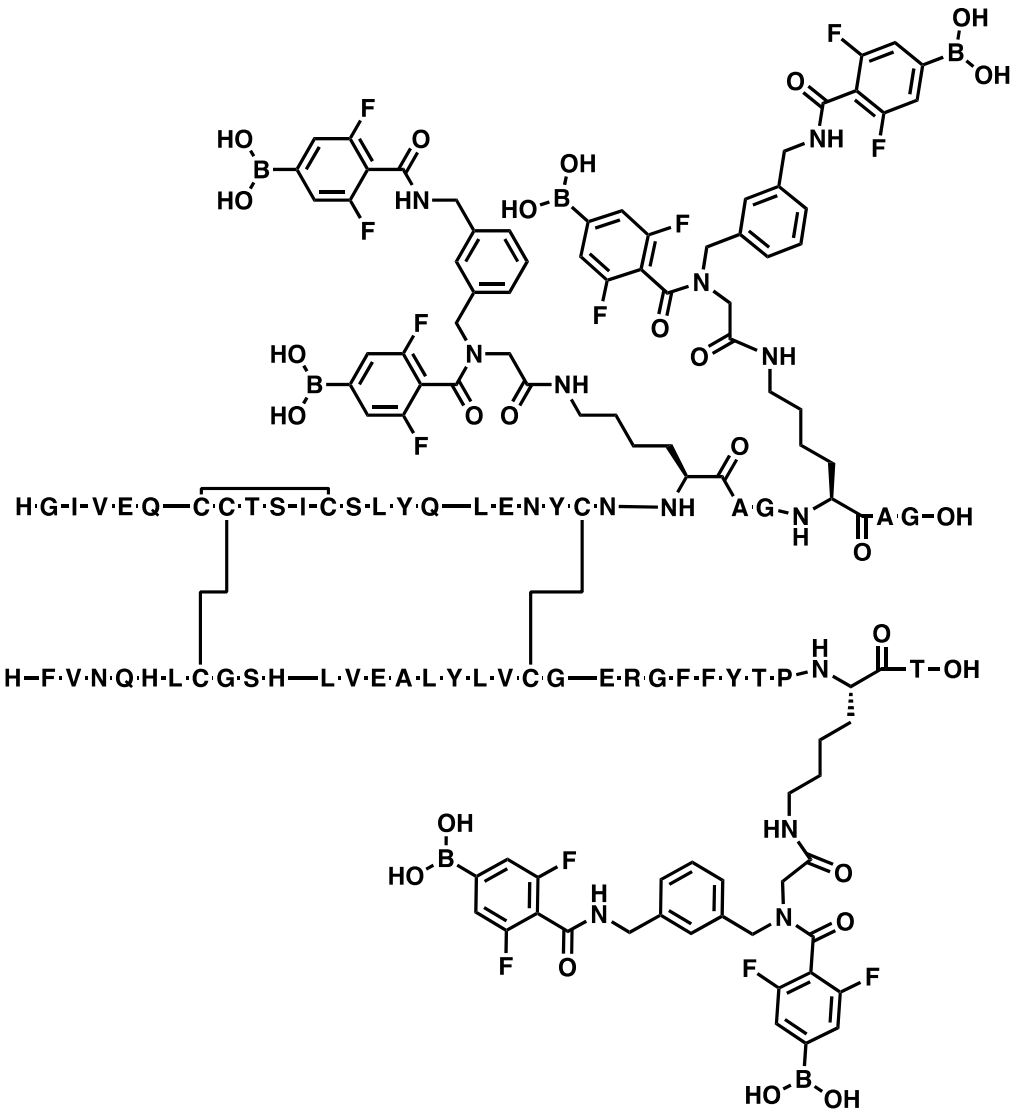
Ejemplo 642:



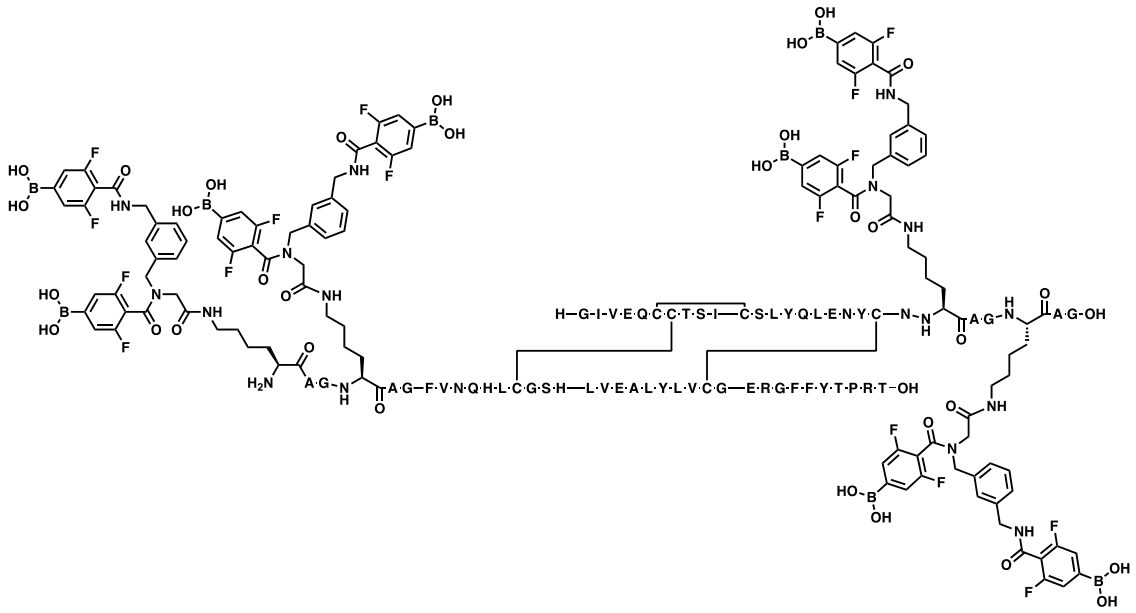
Ejemplo 643:



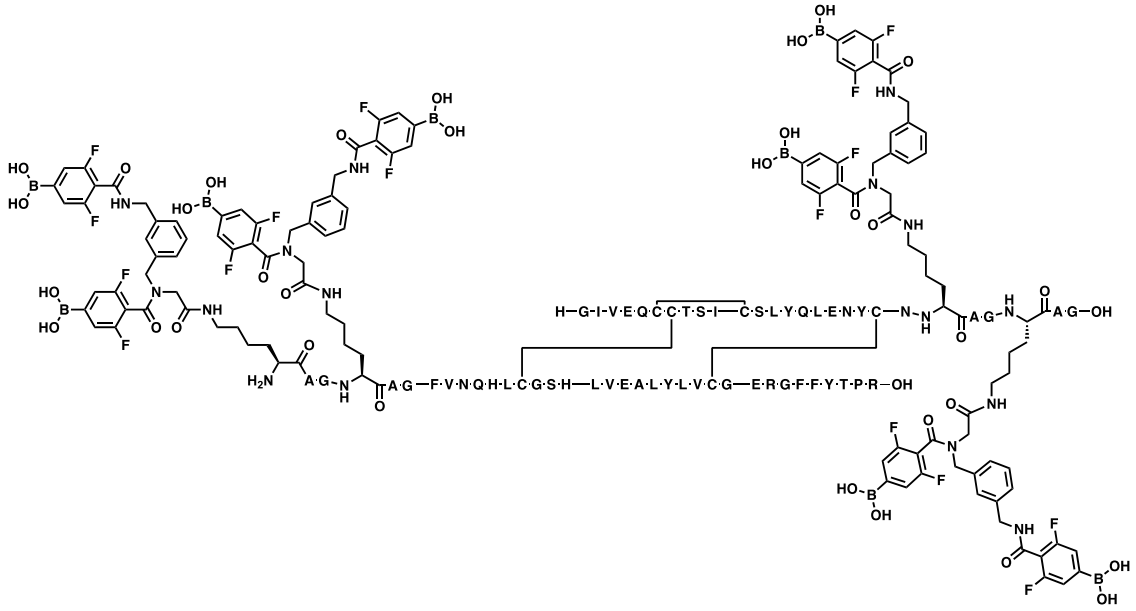
Ejemplo 644:


H·G·I·V·E·Q—C·C·T·S·I·C·S·L·Y·Q—L·E·N·Y·C·N—NH
A·G·N
H
A·G·OH
H·F·V·N·Q·H·L·C·G·S·H—L·V·E·A·L·Y·L·V·C·G—E·R·G·F·F·Y·T·P
T·OH

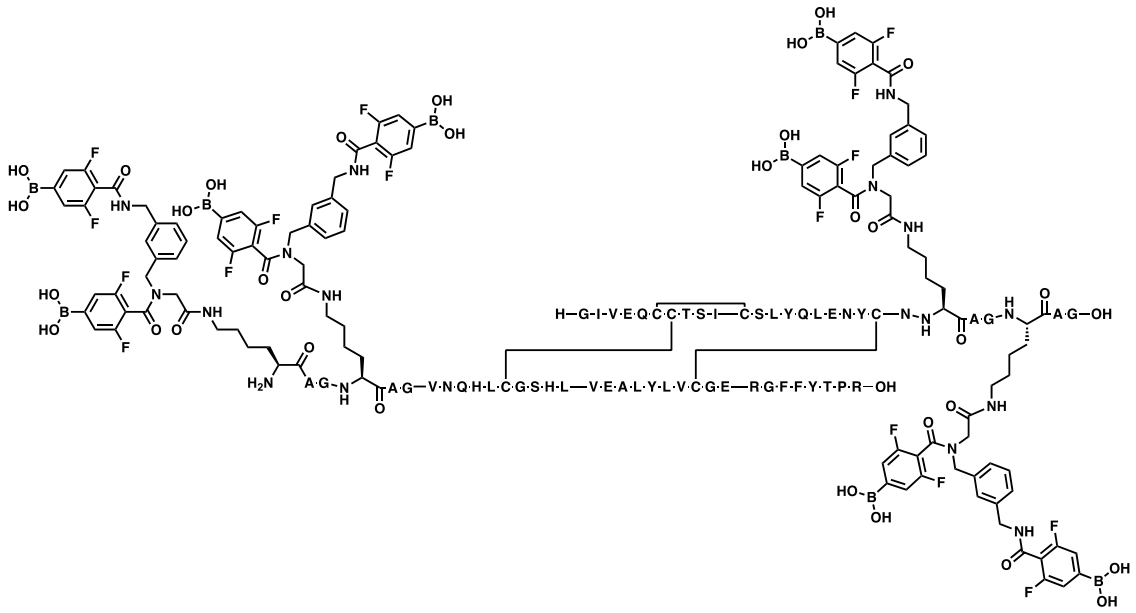
Ejemplo 645:



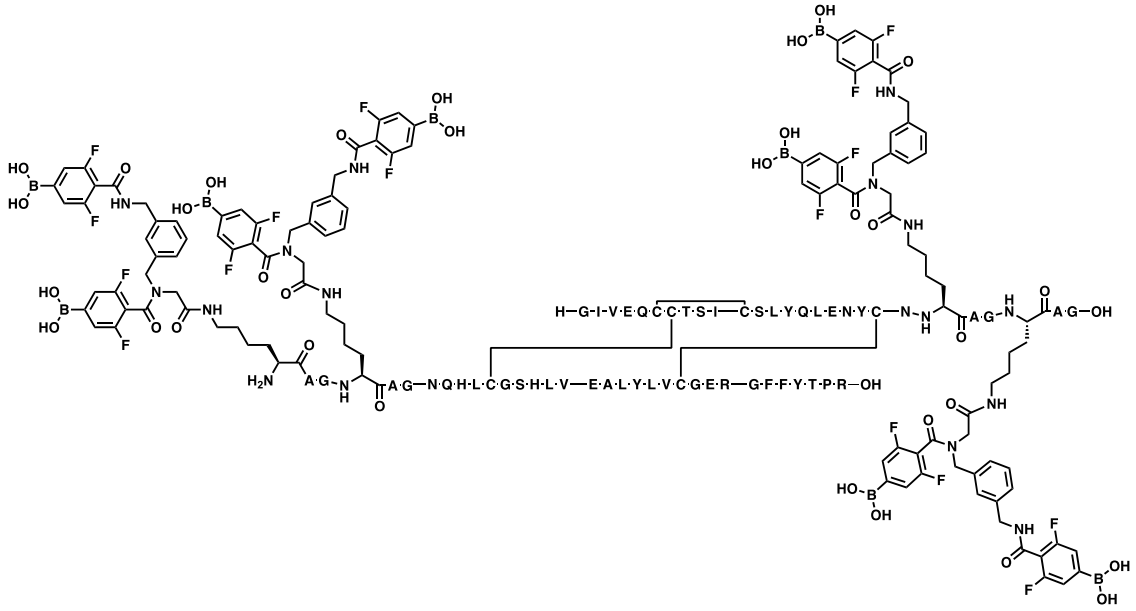
Ejemplo 646:



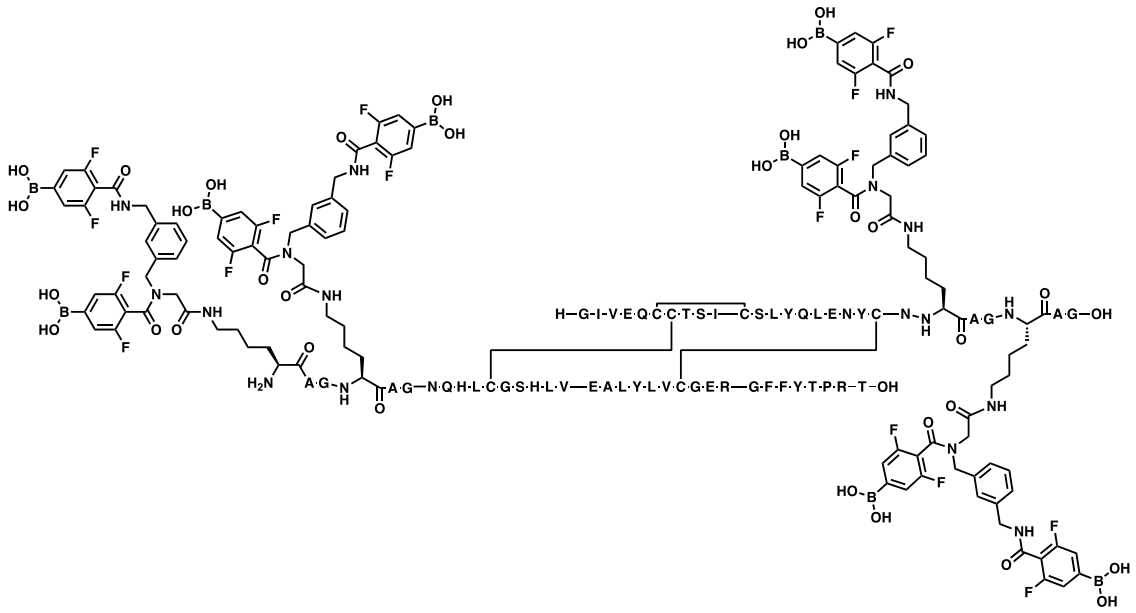
Ejemplo 647:



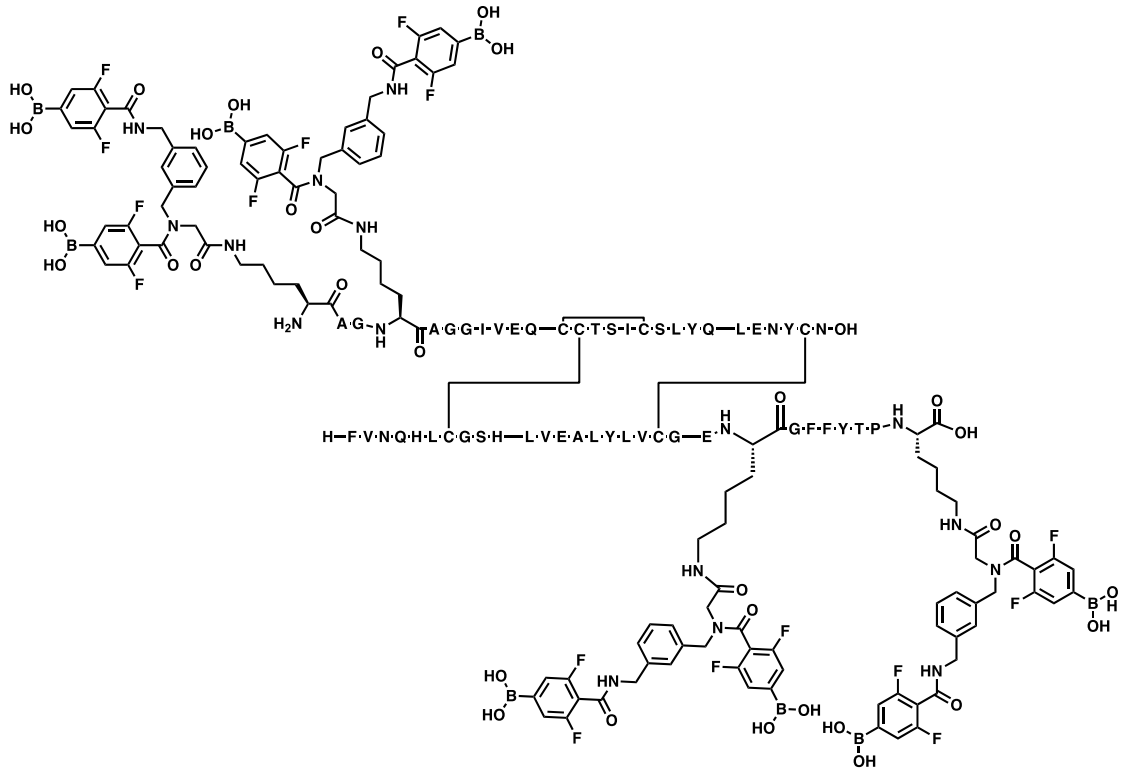
Ejemplo 648:



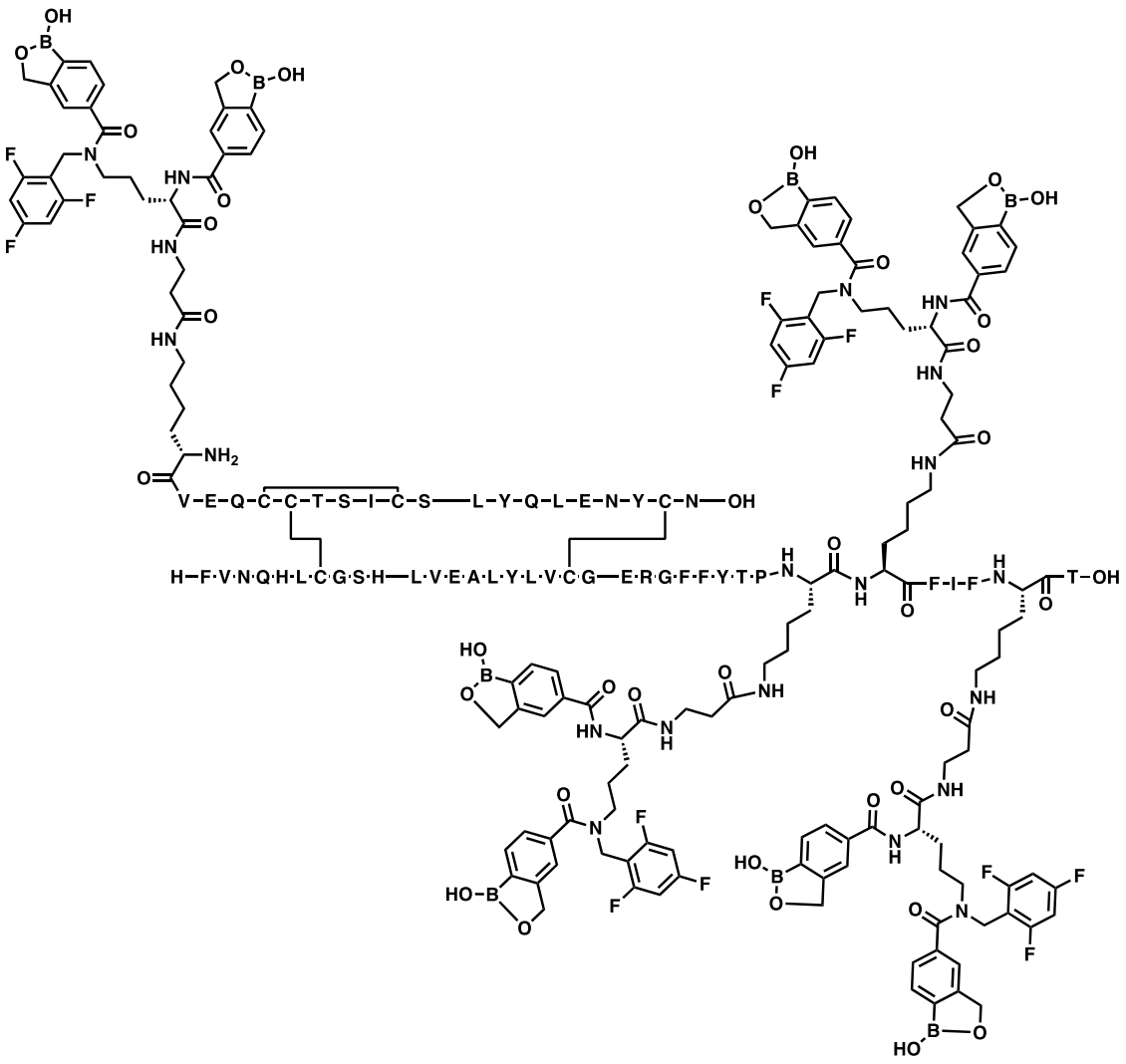
Ejemplo 649:



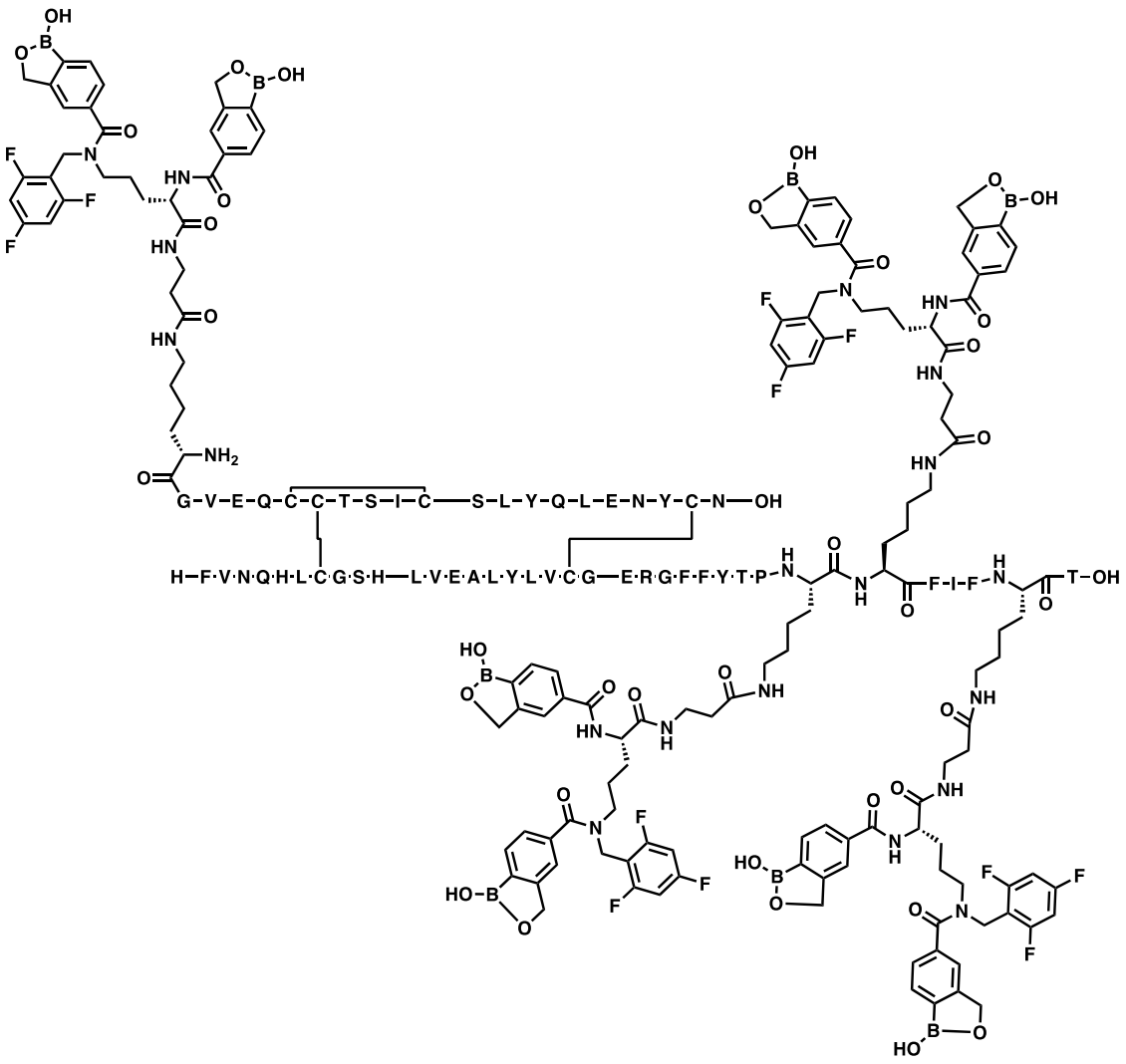
Ejemplo 650:



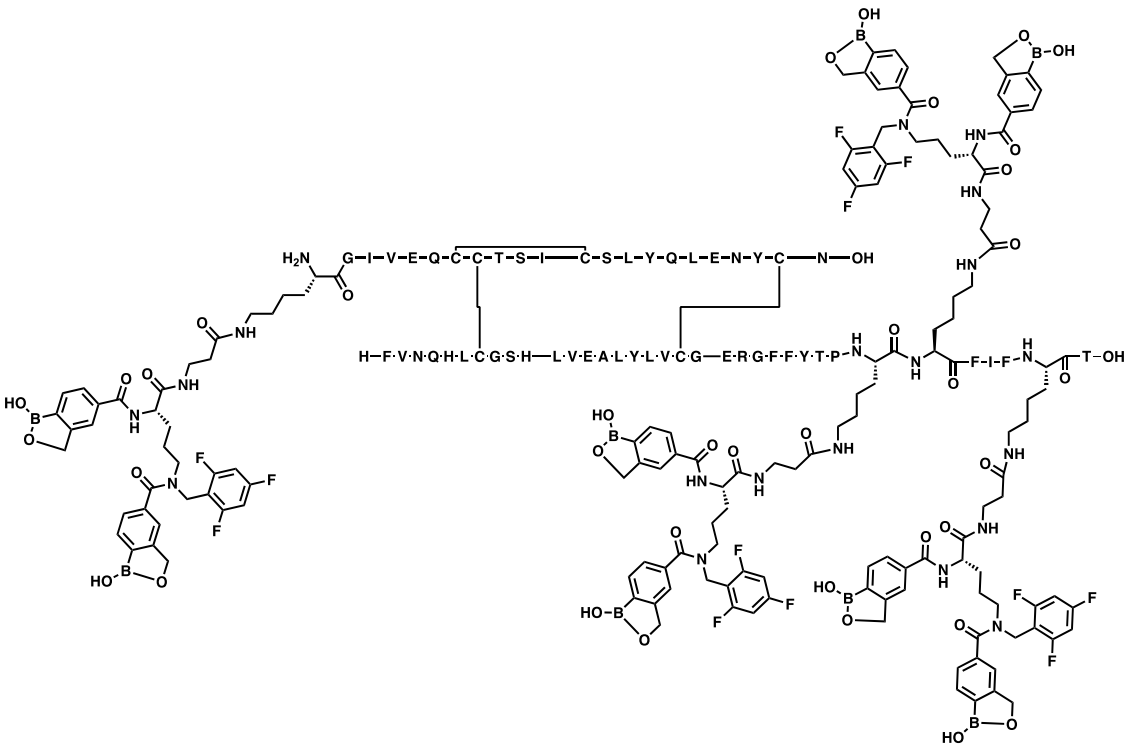
Ejemplo 651:



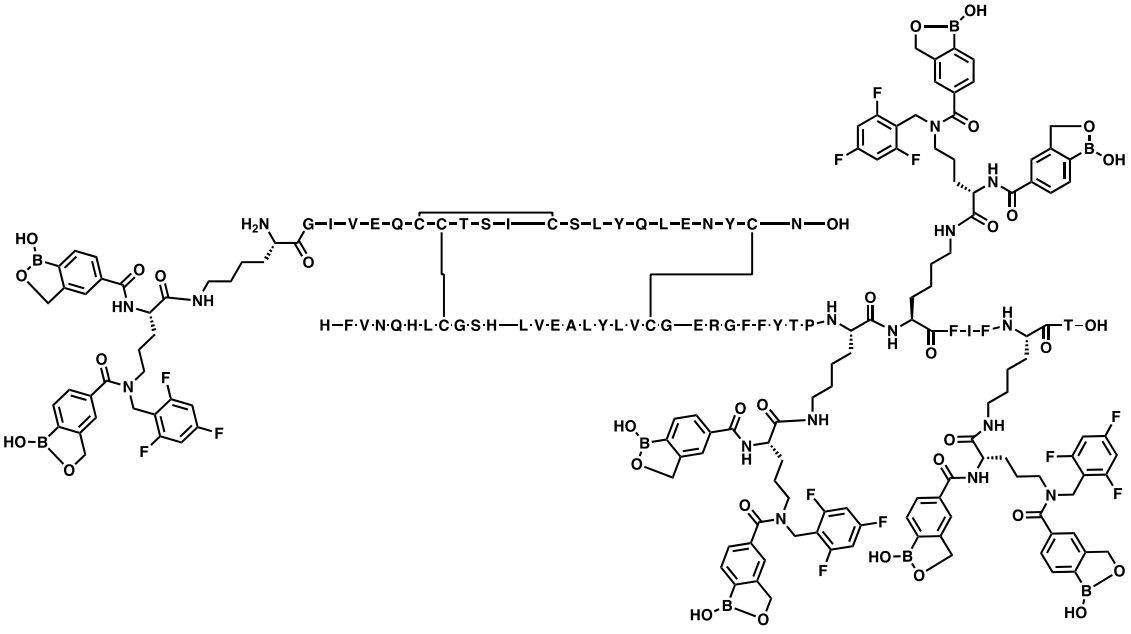
Ejemplo 652:



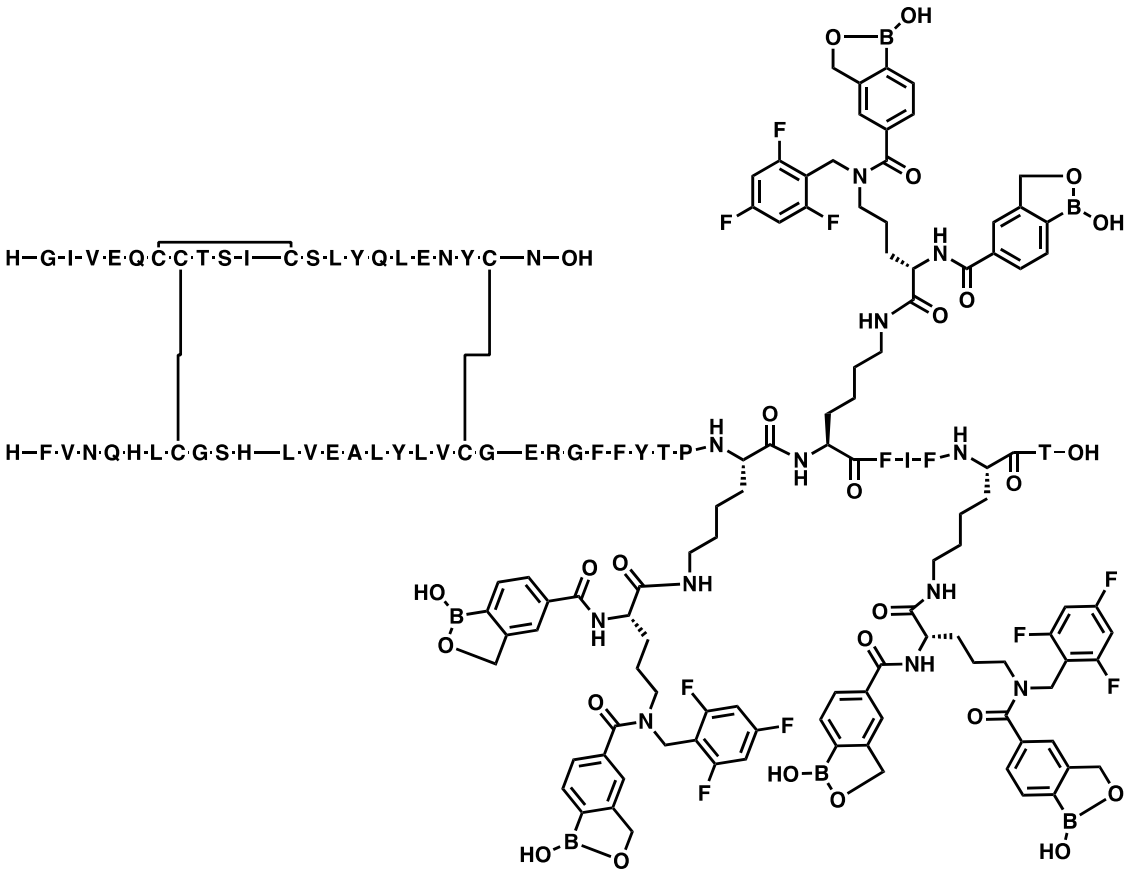
Ejemplo 653:



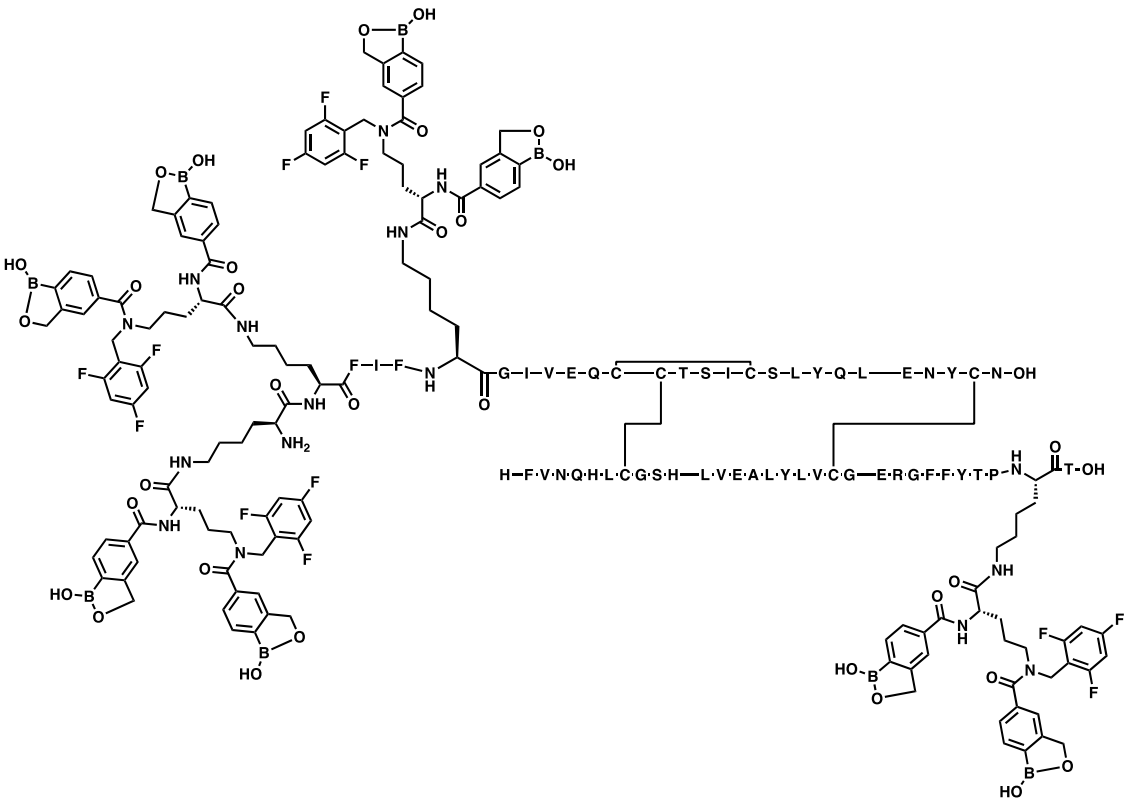
Ejemplo 654:



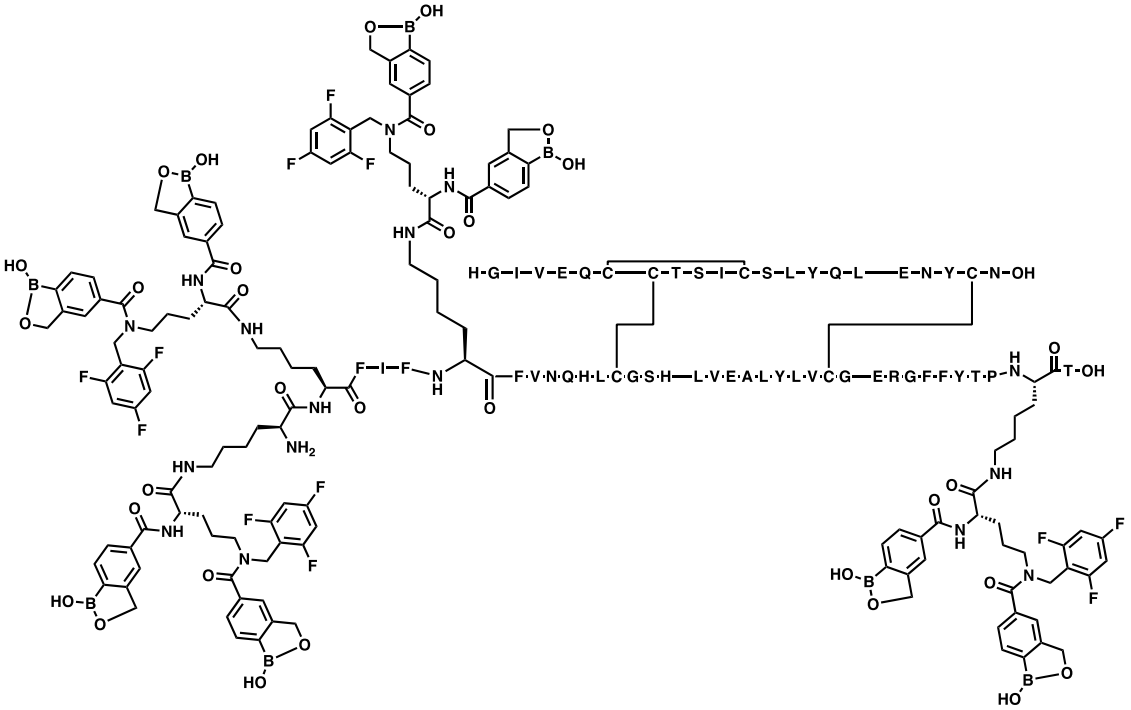
Ejemplo 655:



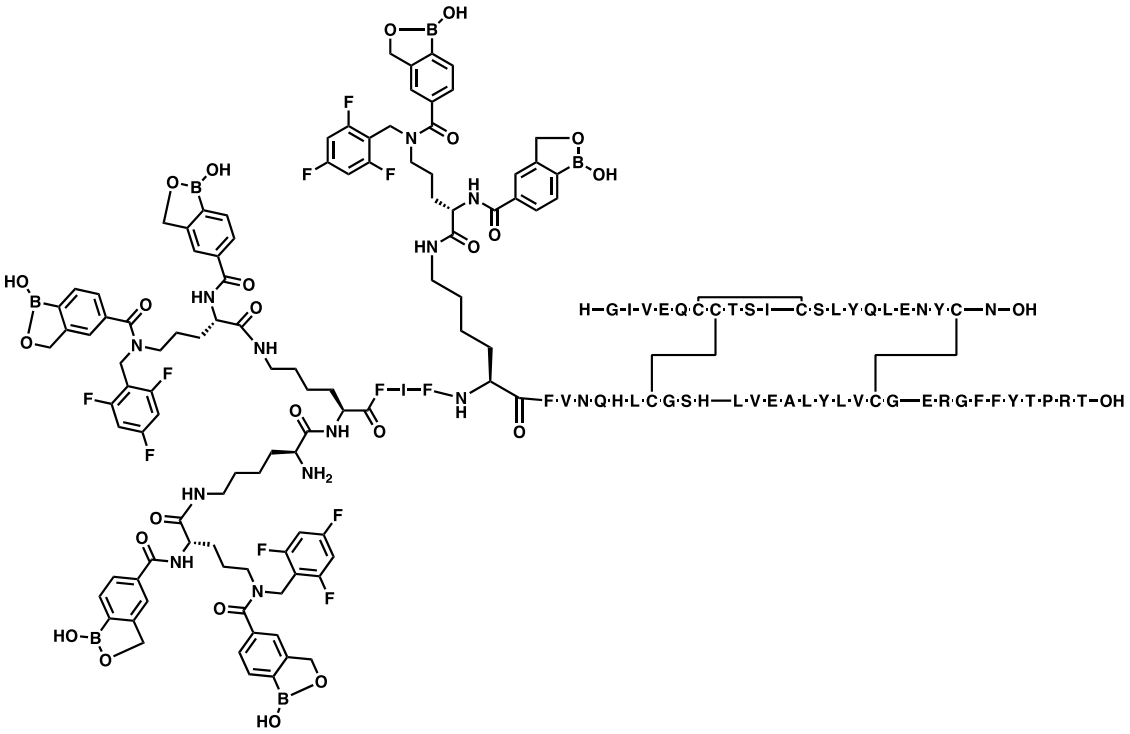
Ejemplo 656:



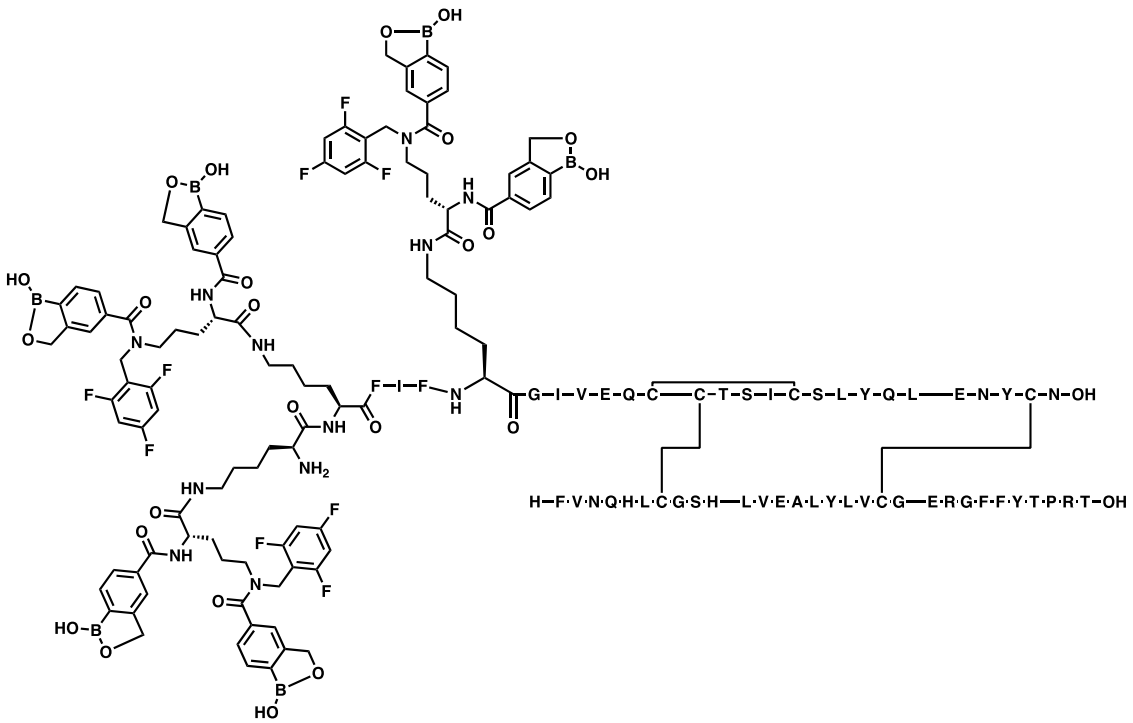
Ejemplo 657:



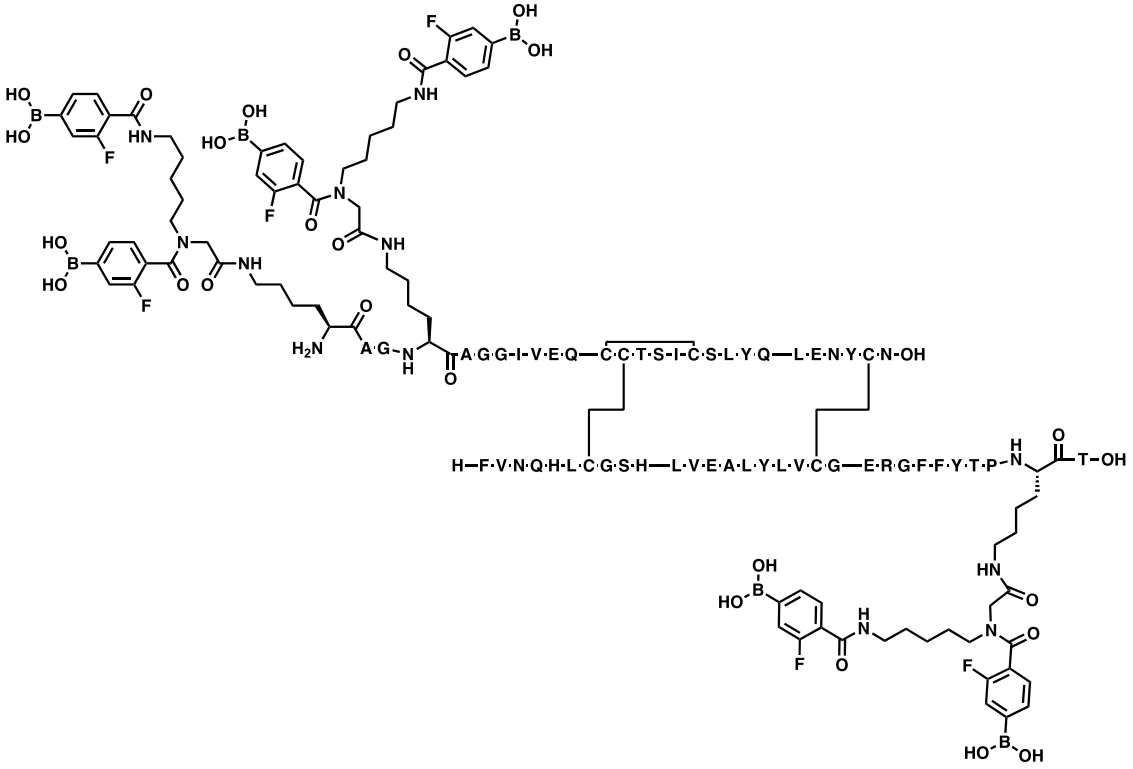
Ejemplo 658:



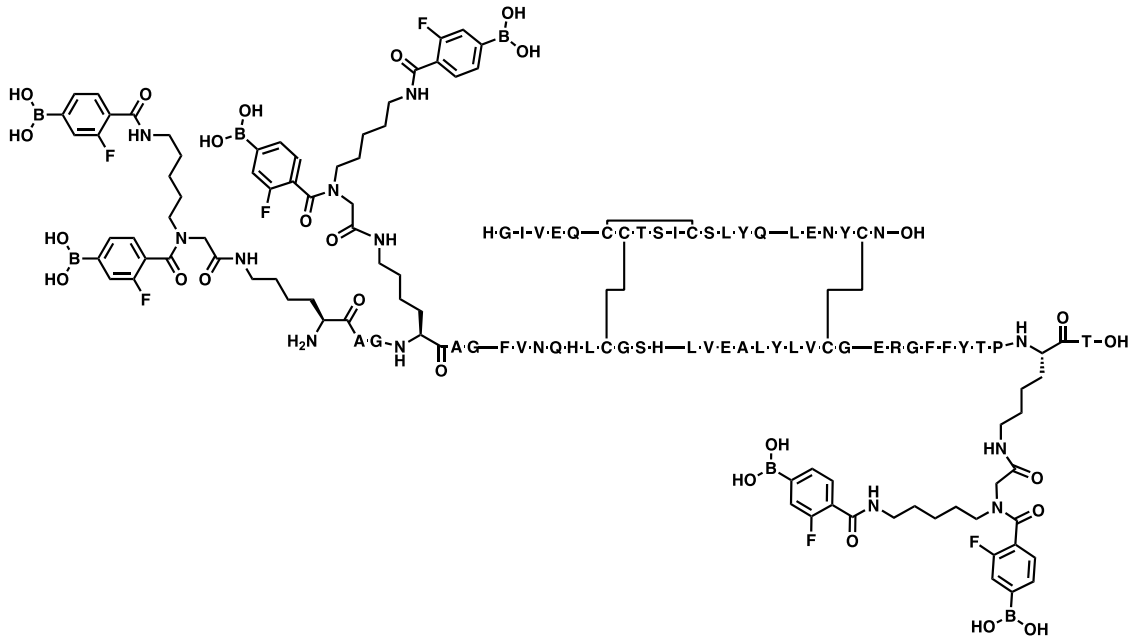
Ejemplo 659:



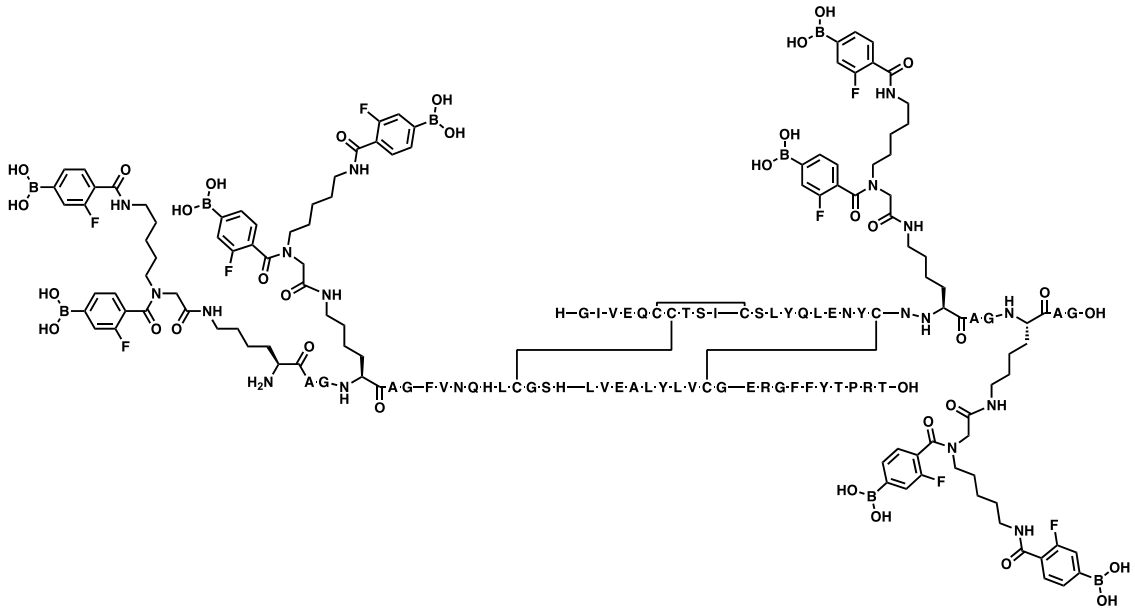
Ejemplo 660:



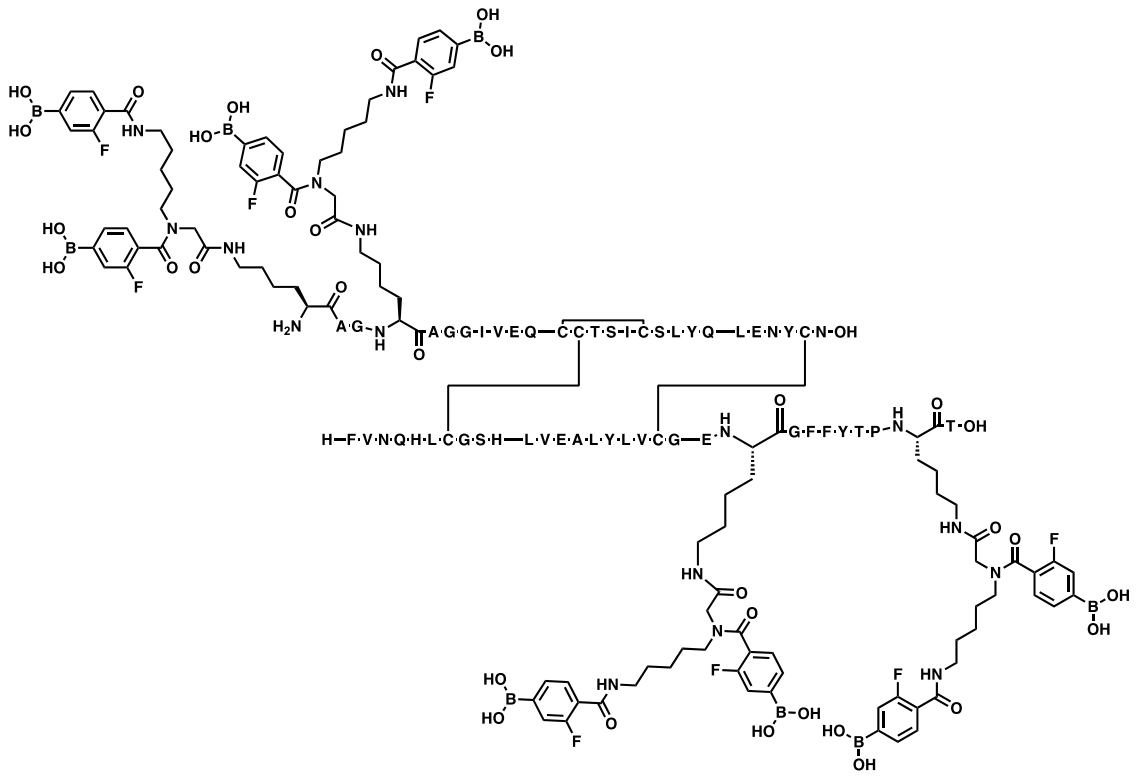
Ejemplo 661:



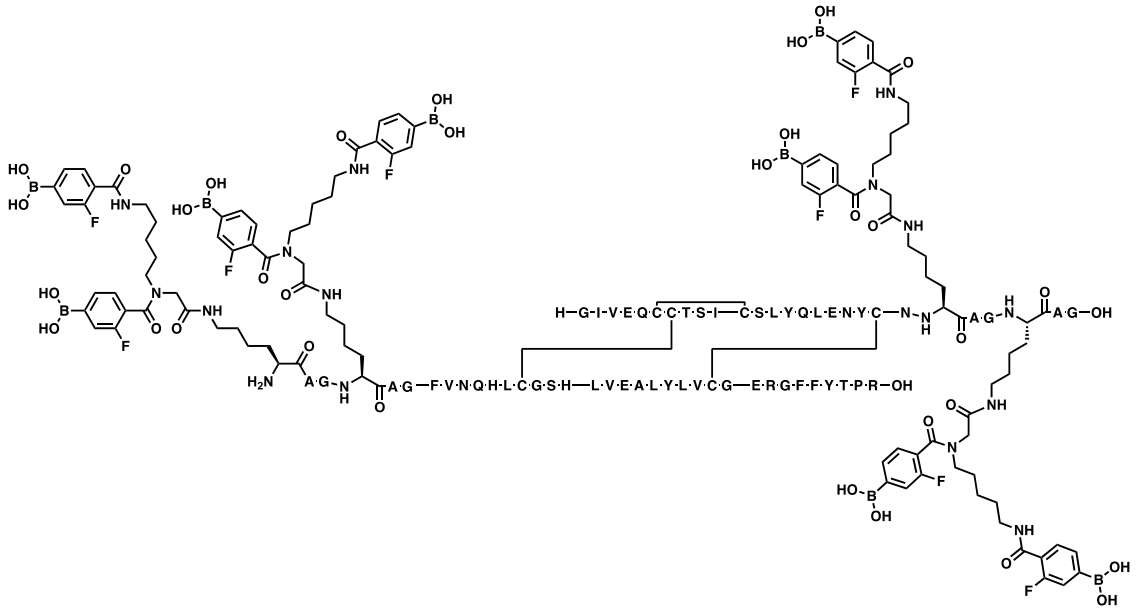
Ejemplo 662:



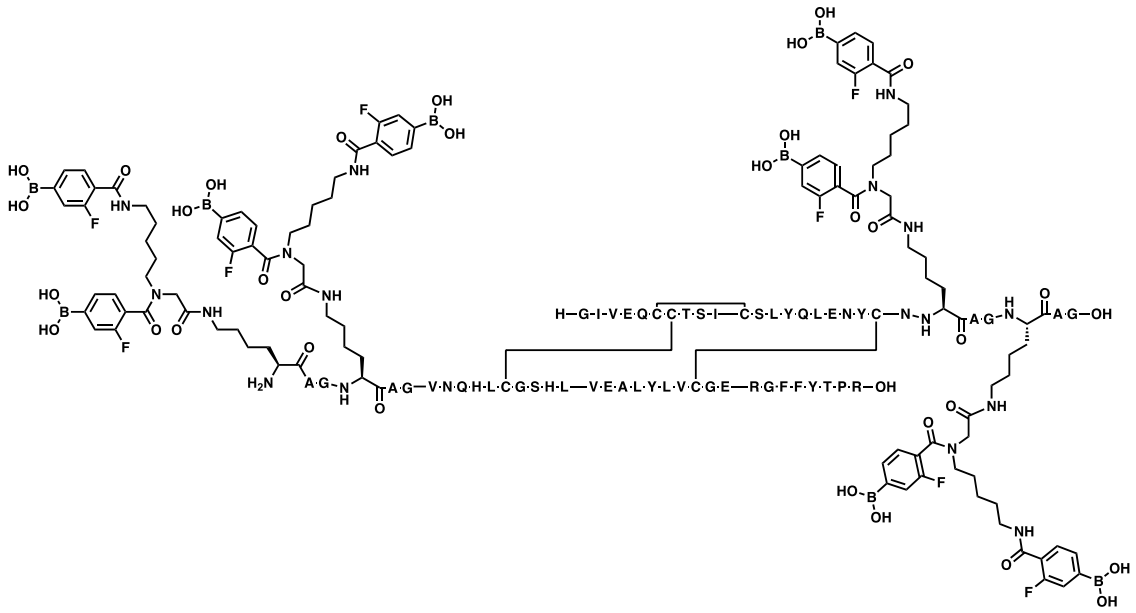
Ejemplo 663:



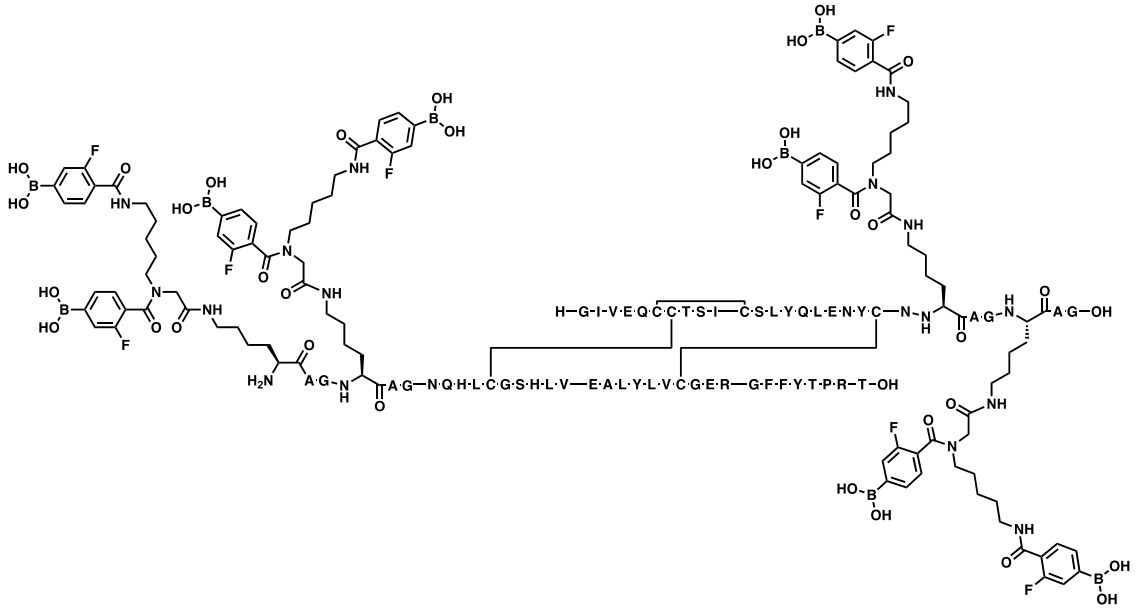
Ejemplo 664:



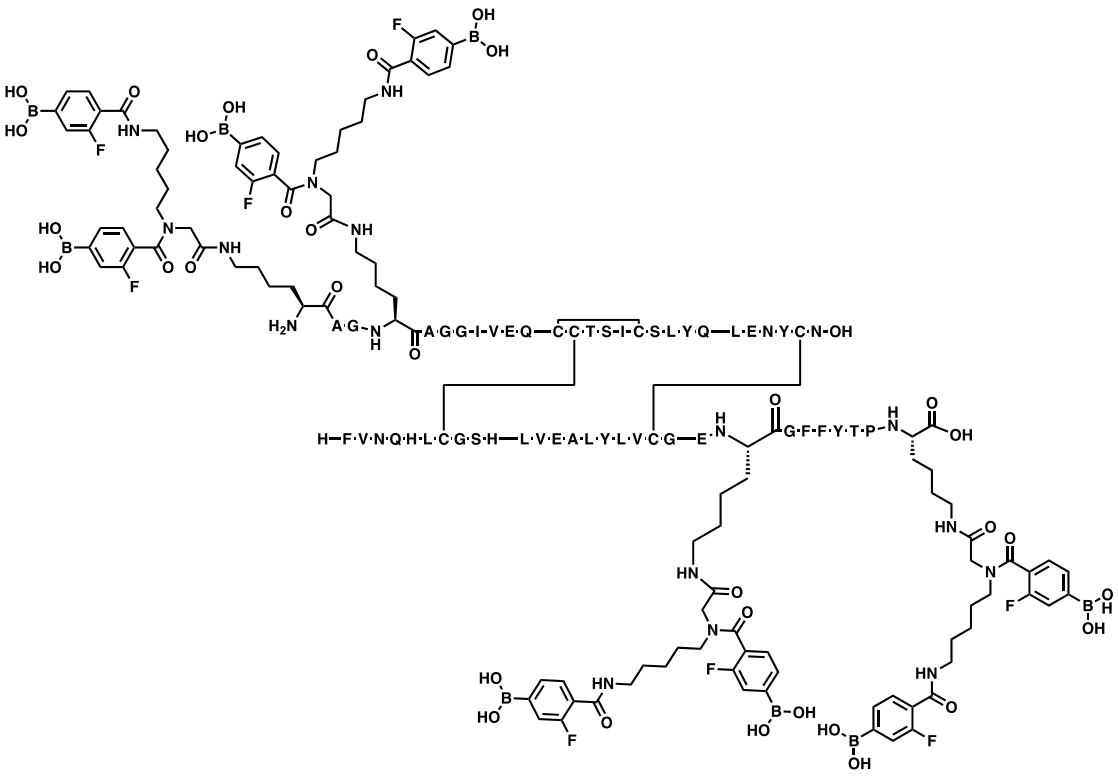
Ejemplo 665:



Ejemplo 666:

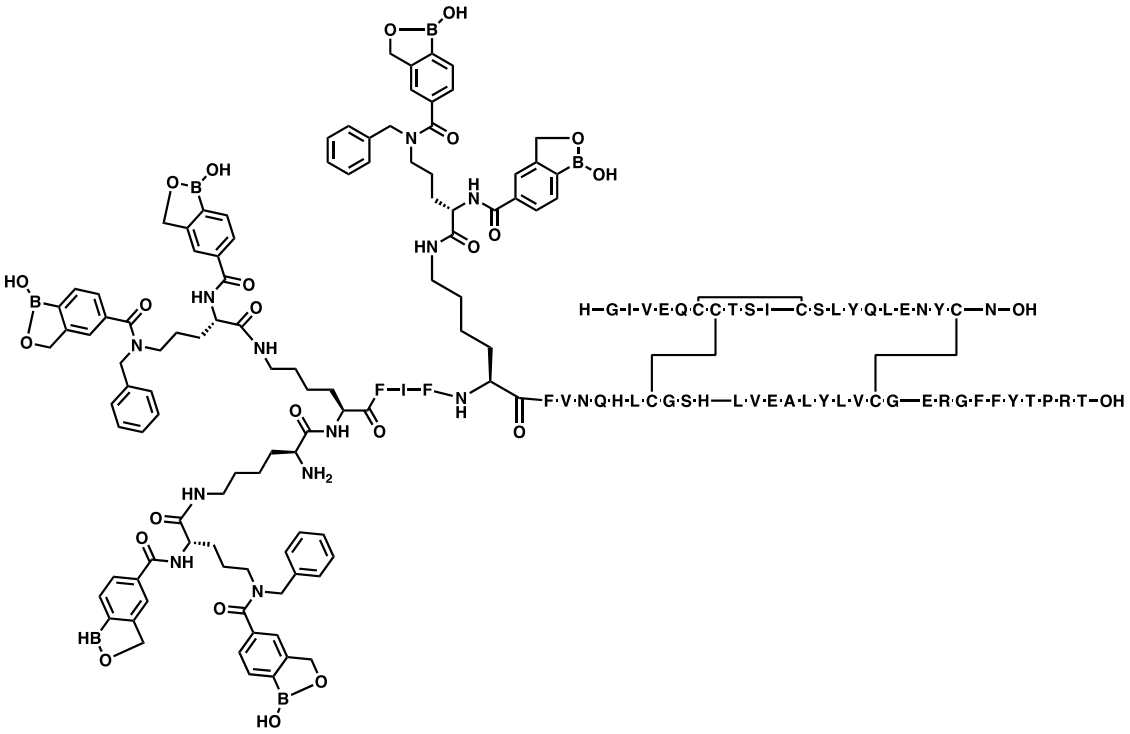


Ejemplo 667:

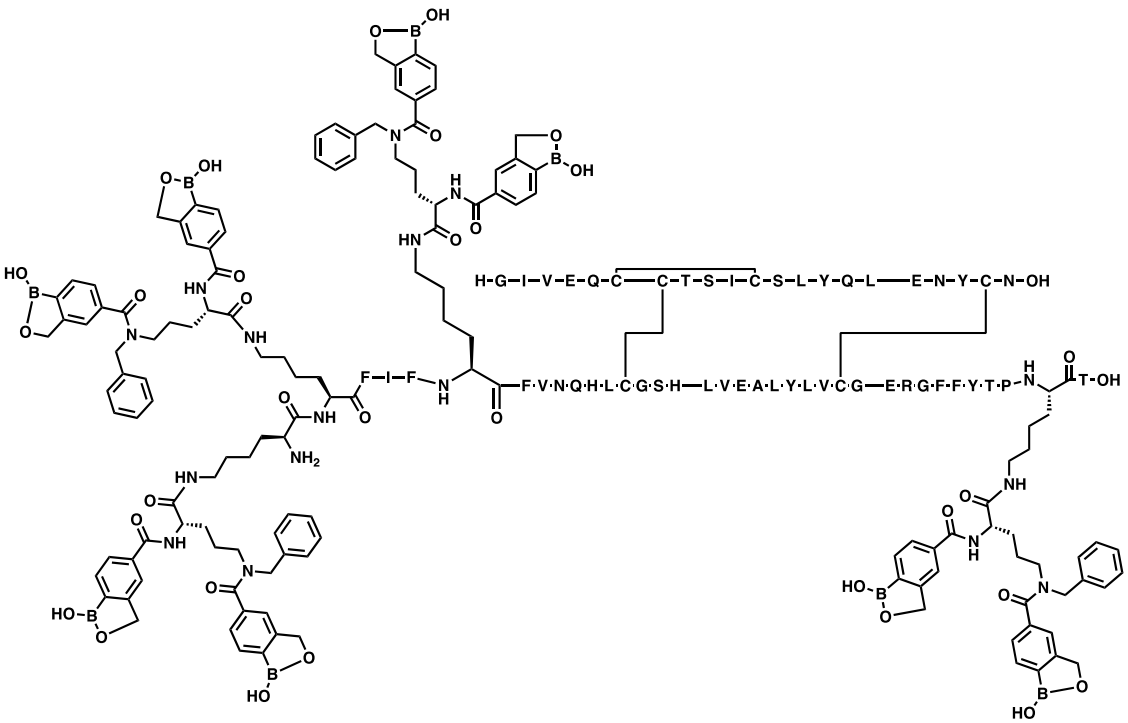


Ejemplo 668:

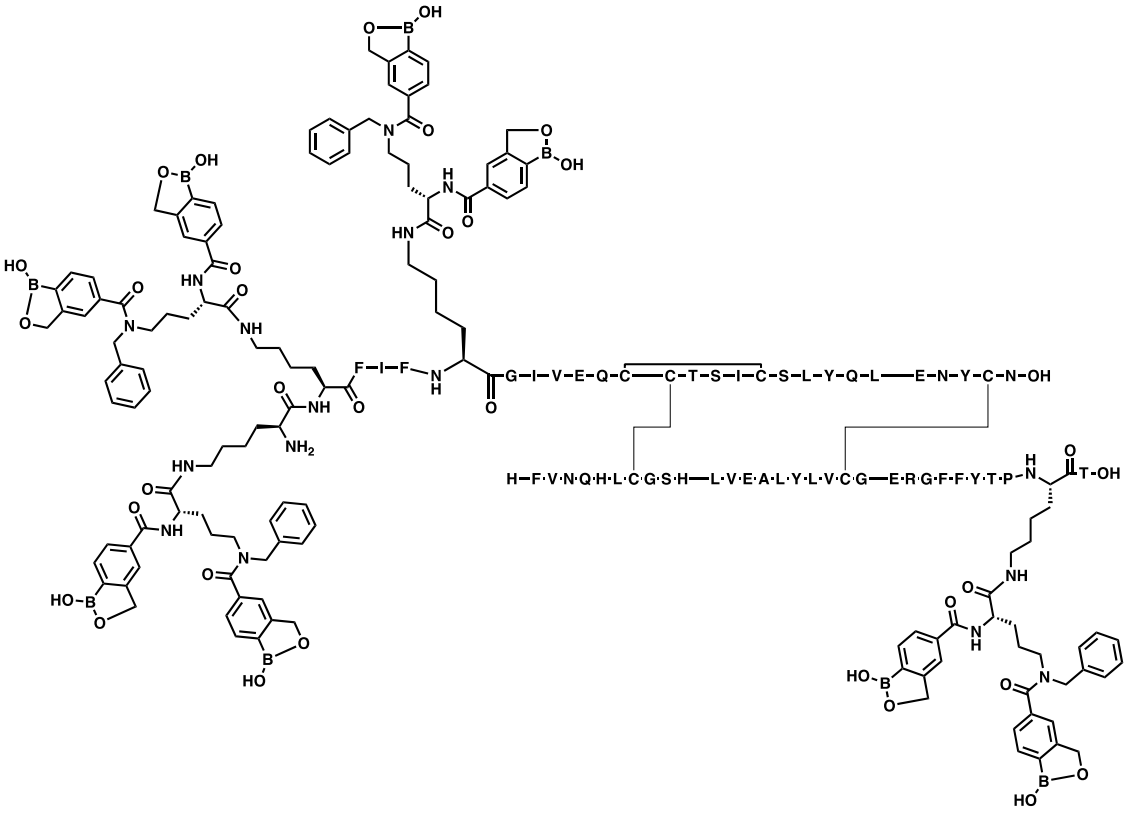
Ejemplo 669:



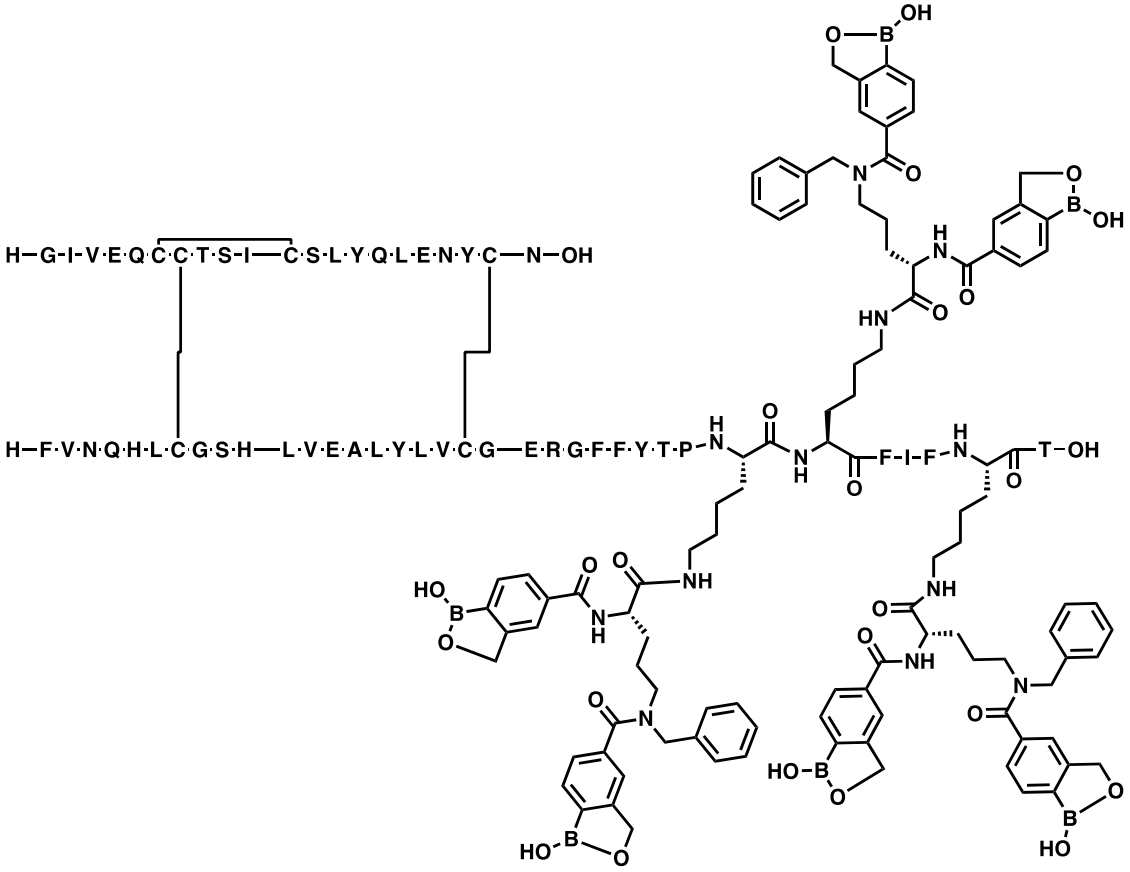
Ejemplo 670:



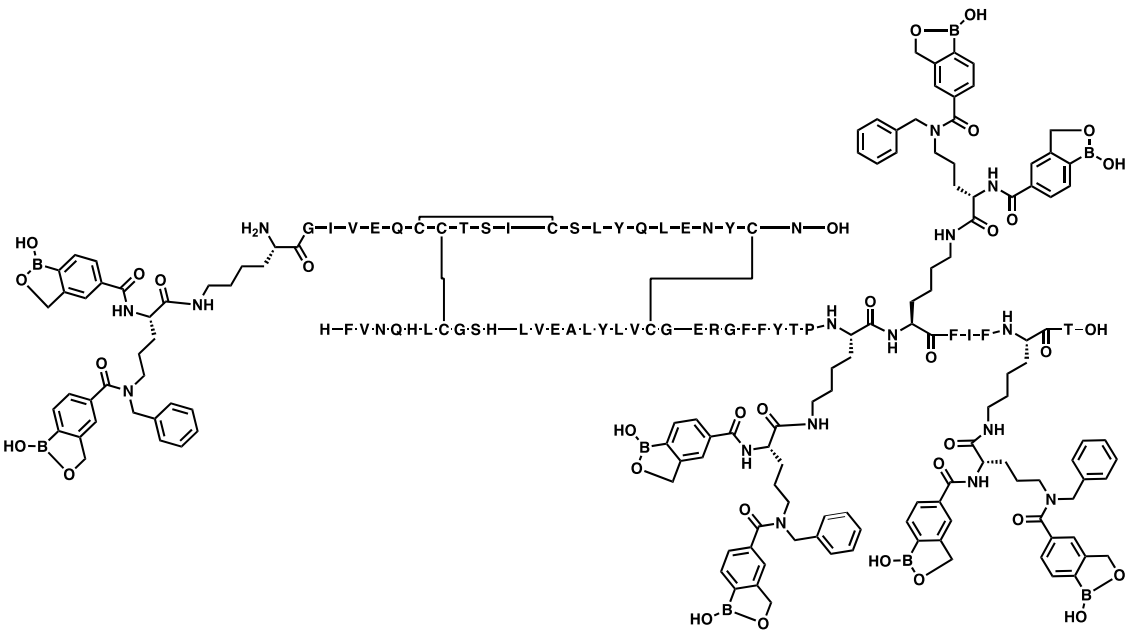
Ejemplo 671:



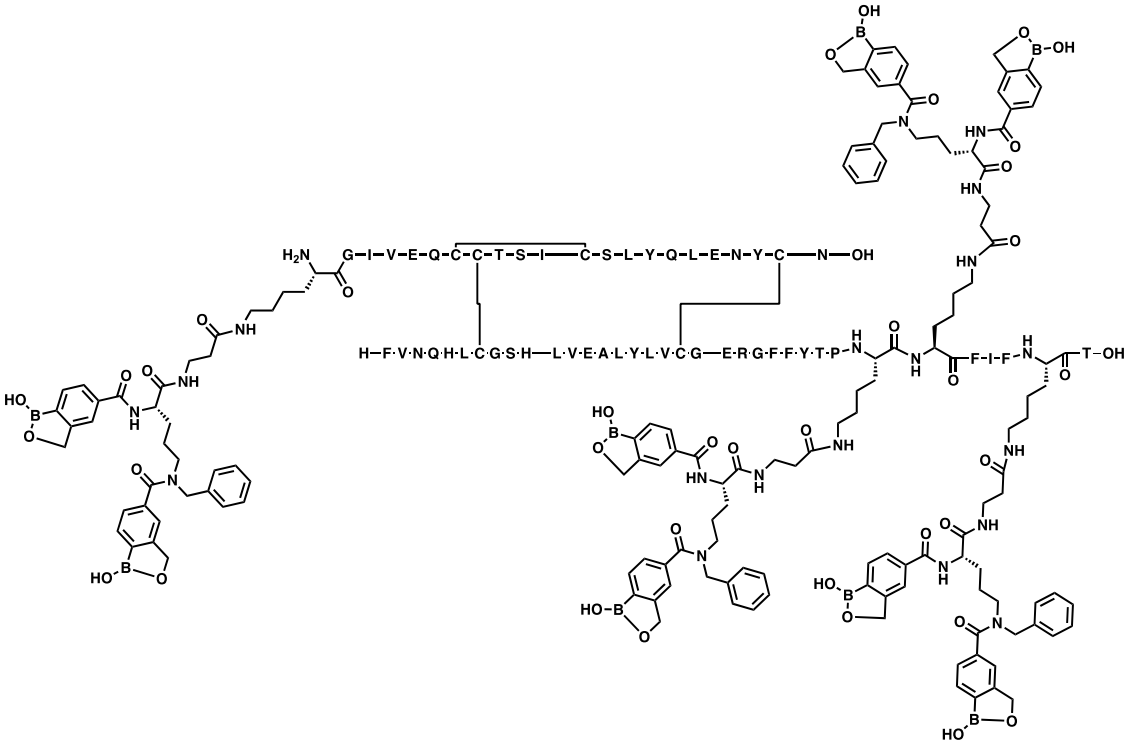
Ejemplo 672:



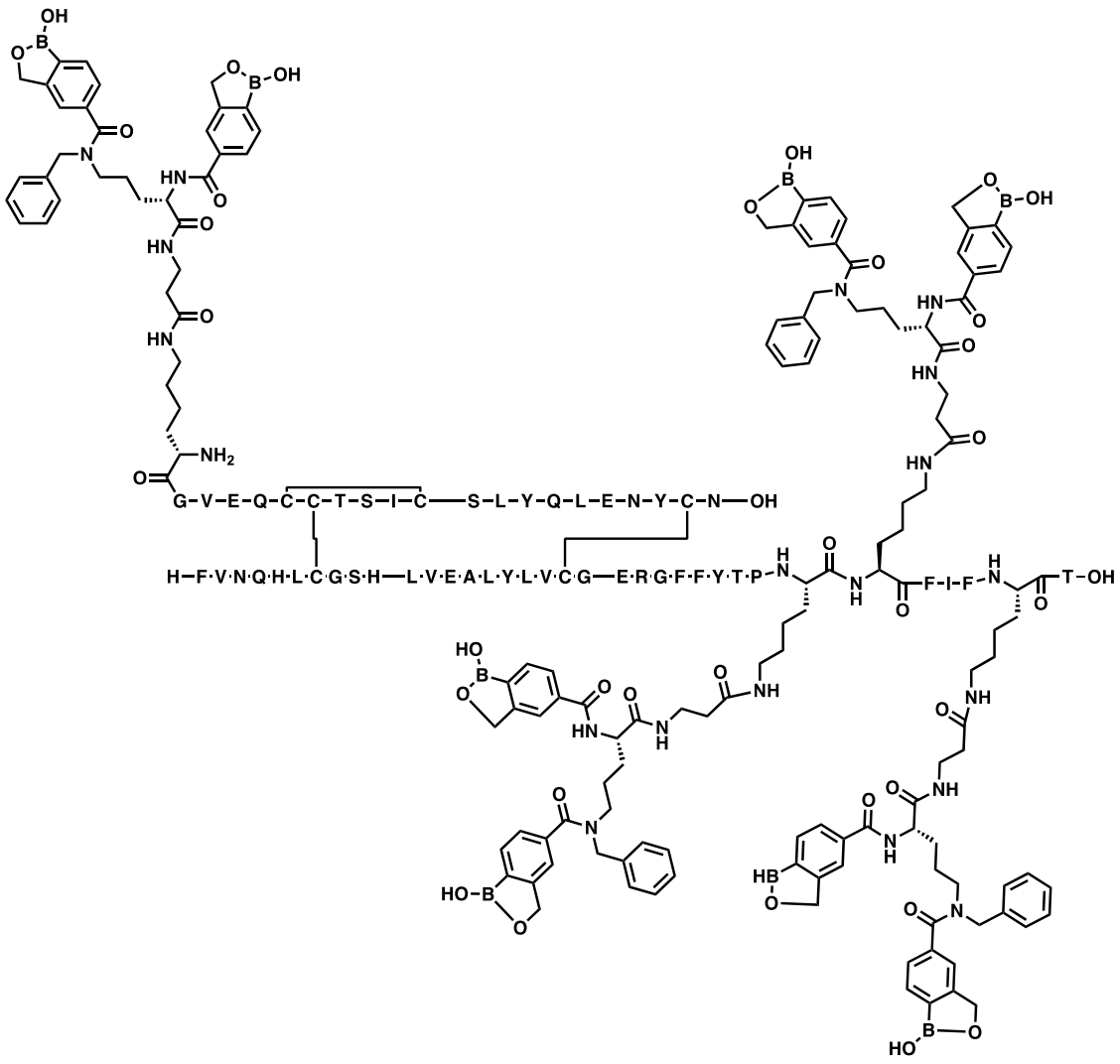
Ejemplo 673:



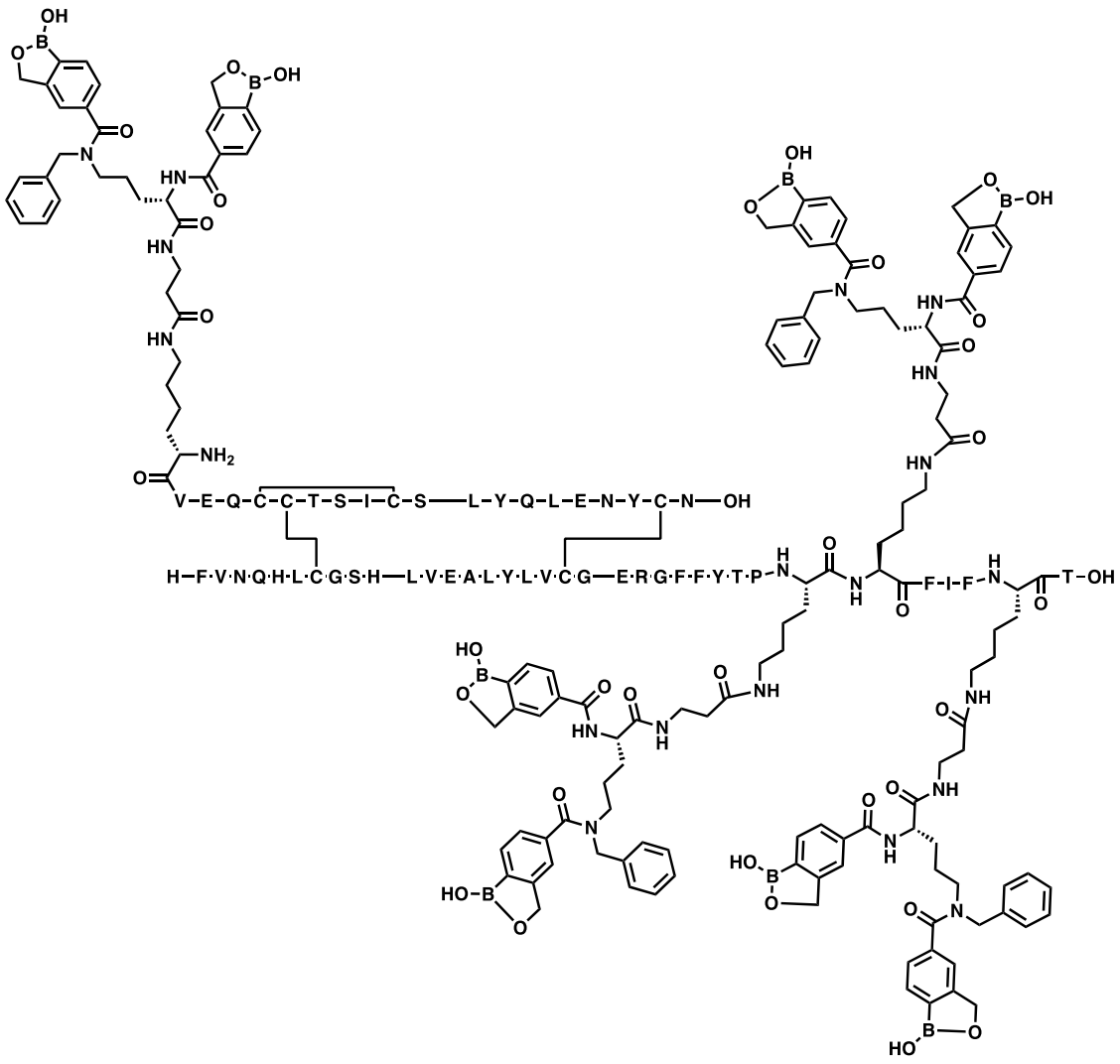
Ejemplo 674:



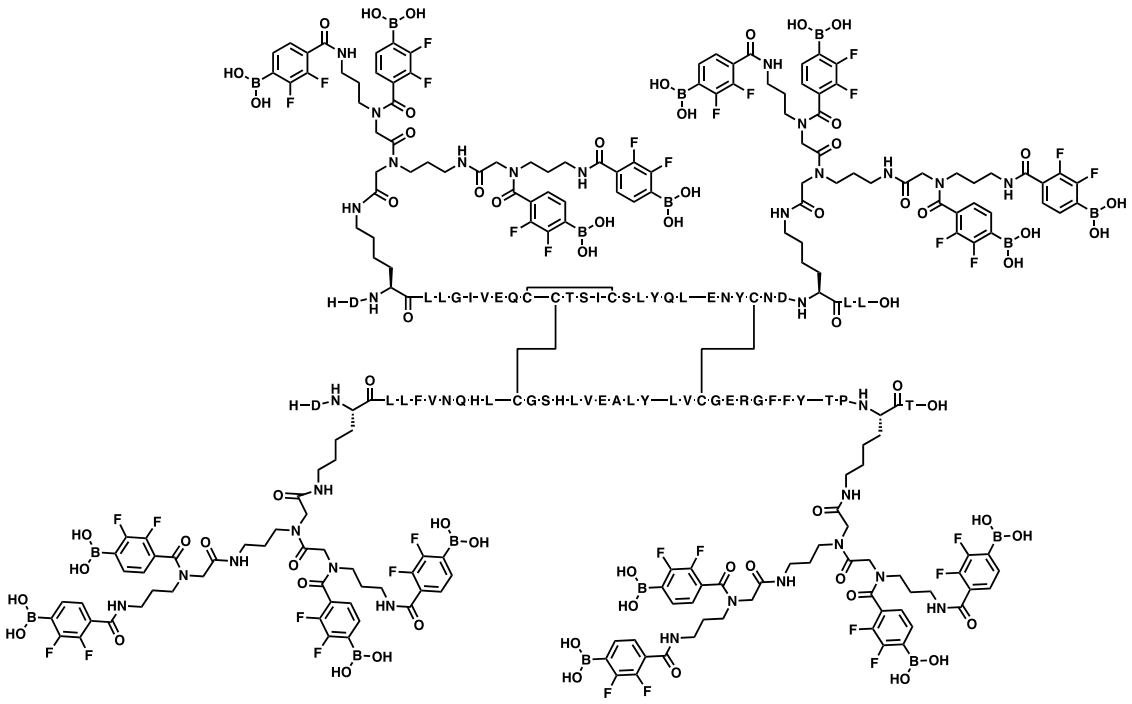
Ejemplo 675:



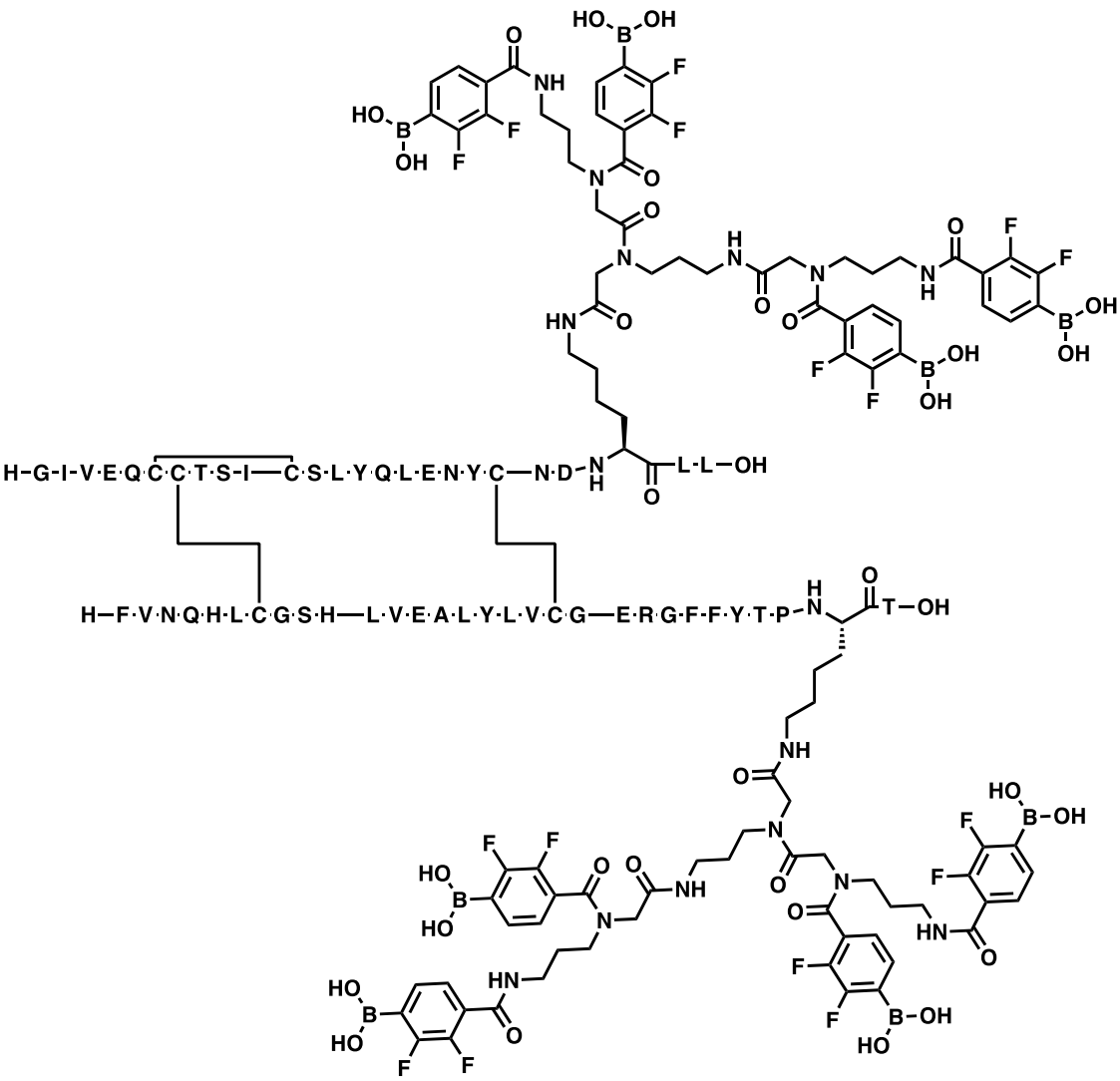
Ejemplo 676:


V-E-Q-C-C-T-S-I-C-S—L-Y-Q-L-E-N-Y-C-N—OH
H-F-V-N-Q-H-L-C-G-S-H—L-V-E-A-L-Y-L-V-C-G—E-R-G-F-F-Y-T-P
F-I-F
T-OH

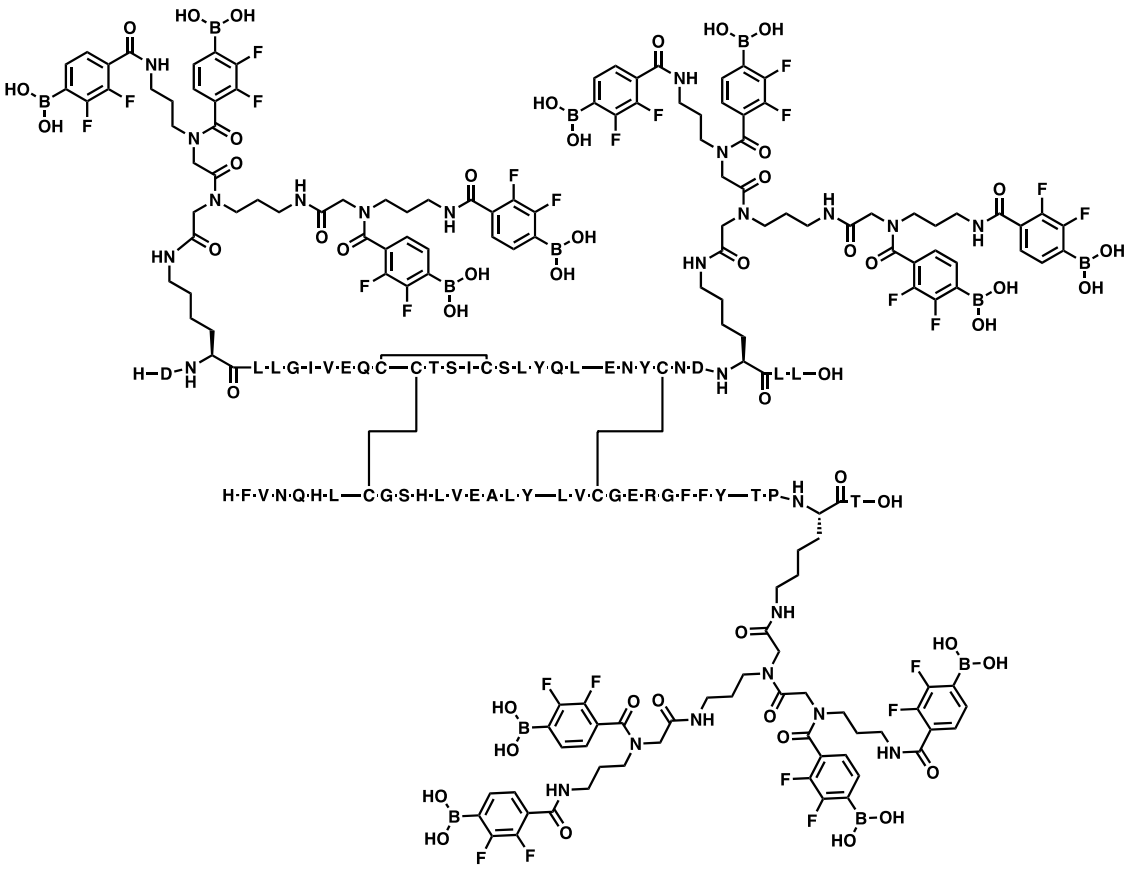
Ejemplo 677:



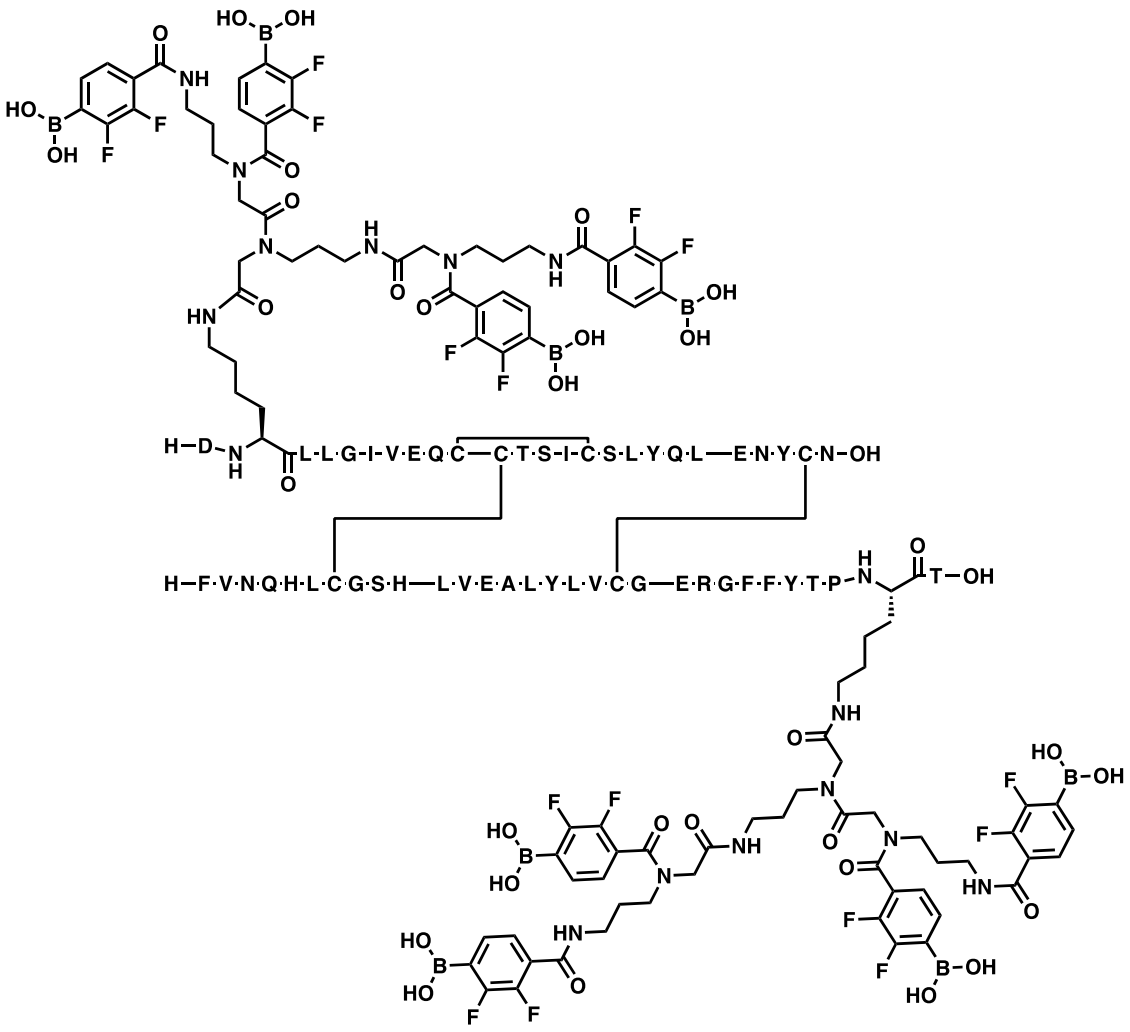
Ejemplo 678:



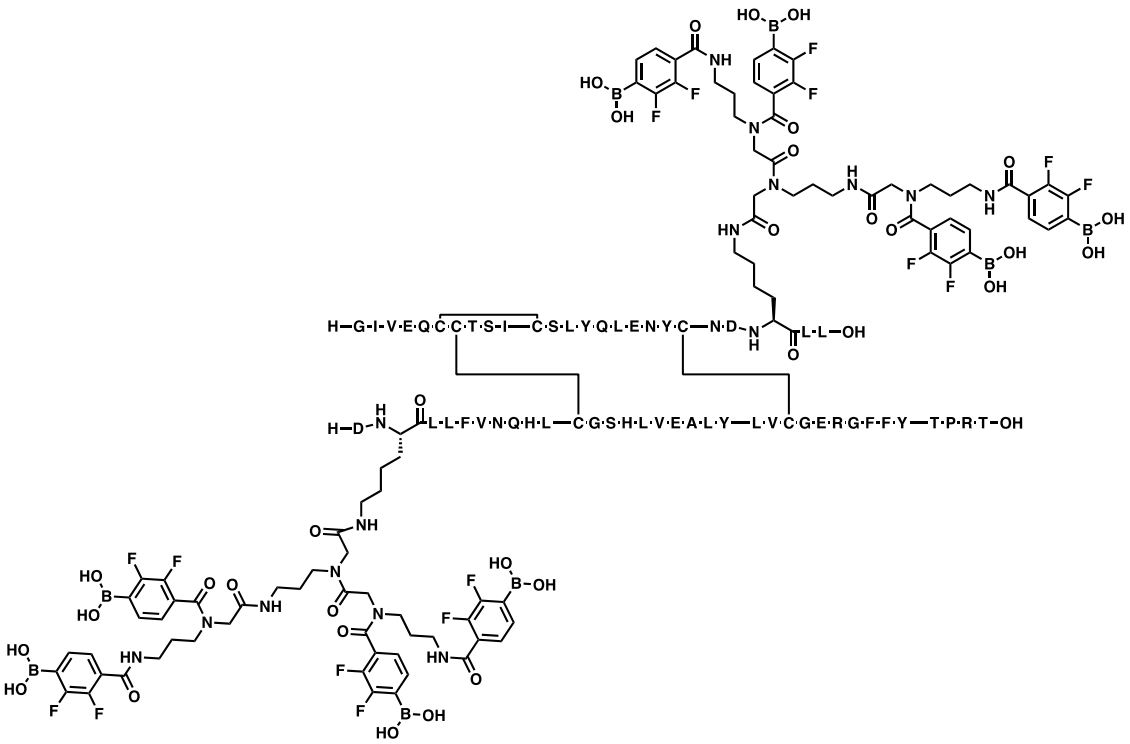
Ejemplo 679:



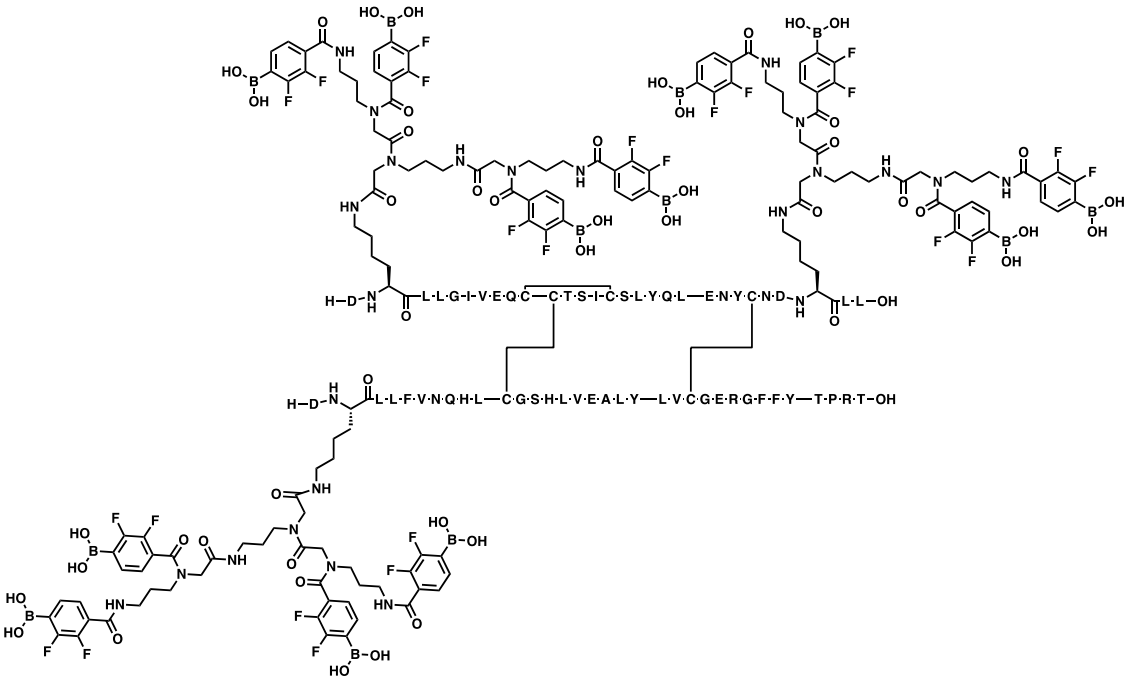
Ejemplo 680:



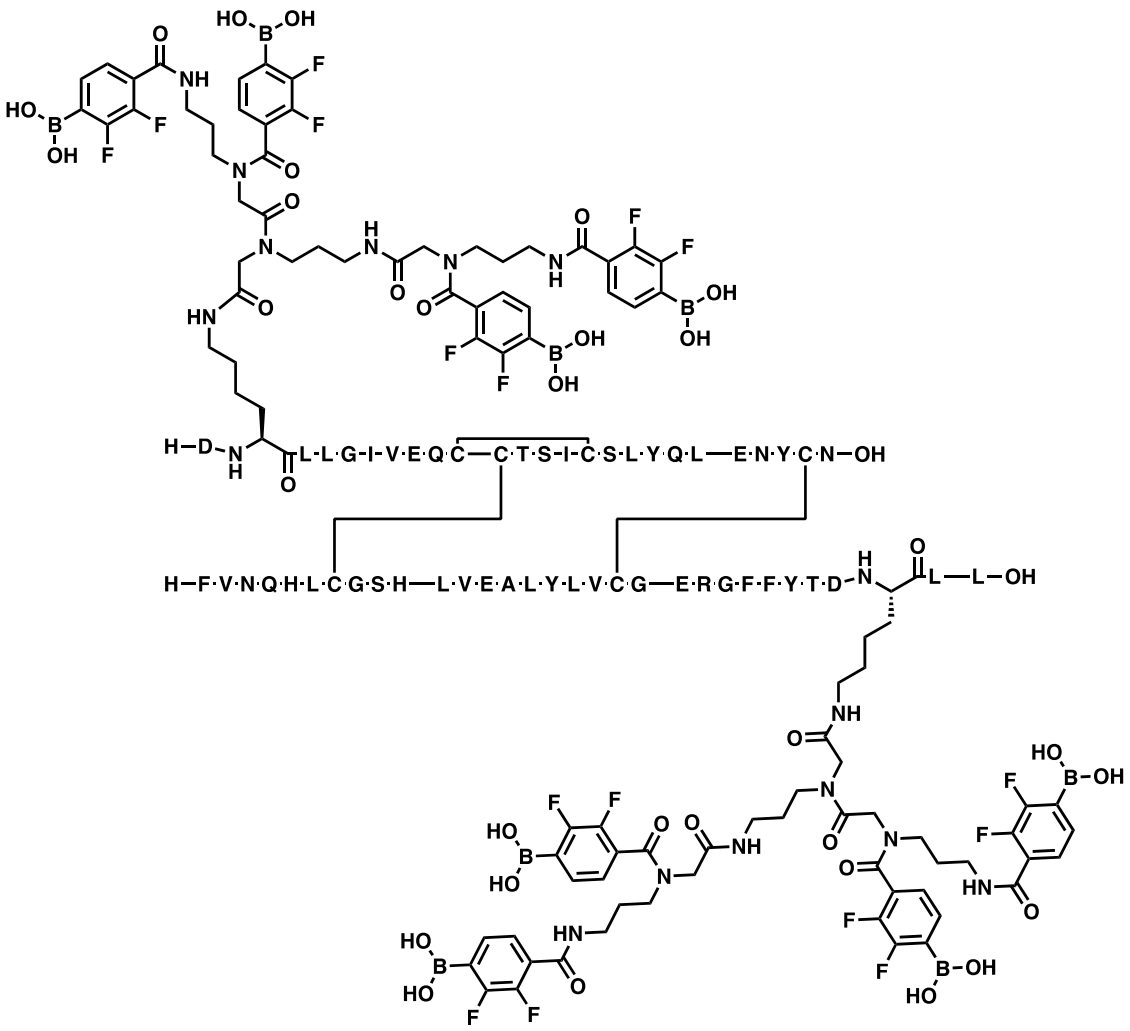
Ejemplo 681:



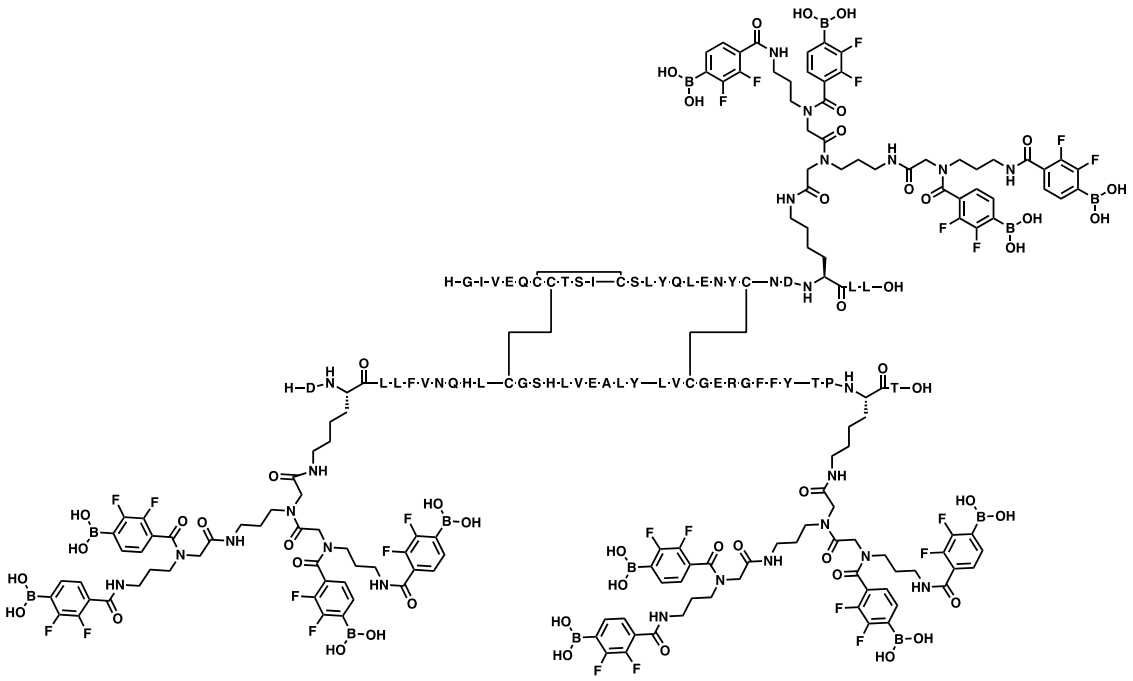
Ejemplo 682:



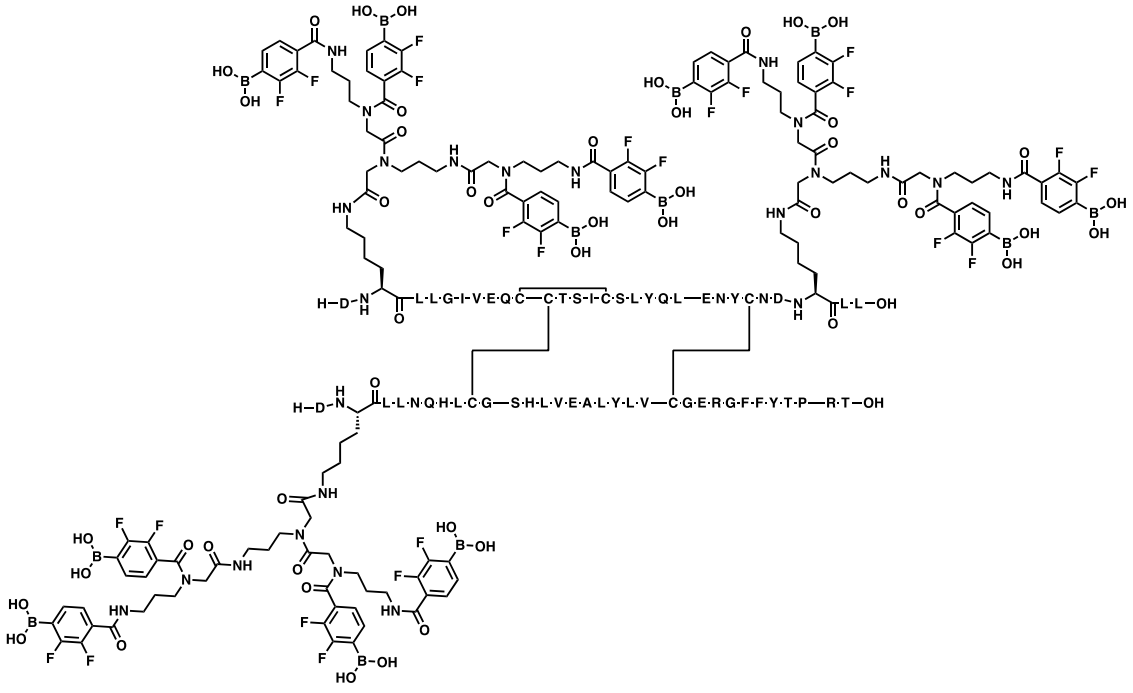
Ejemplo 683:



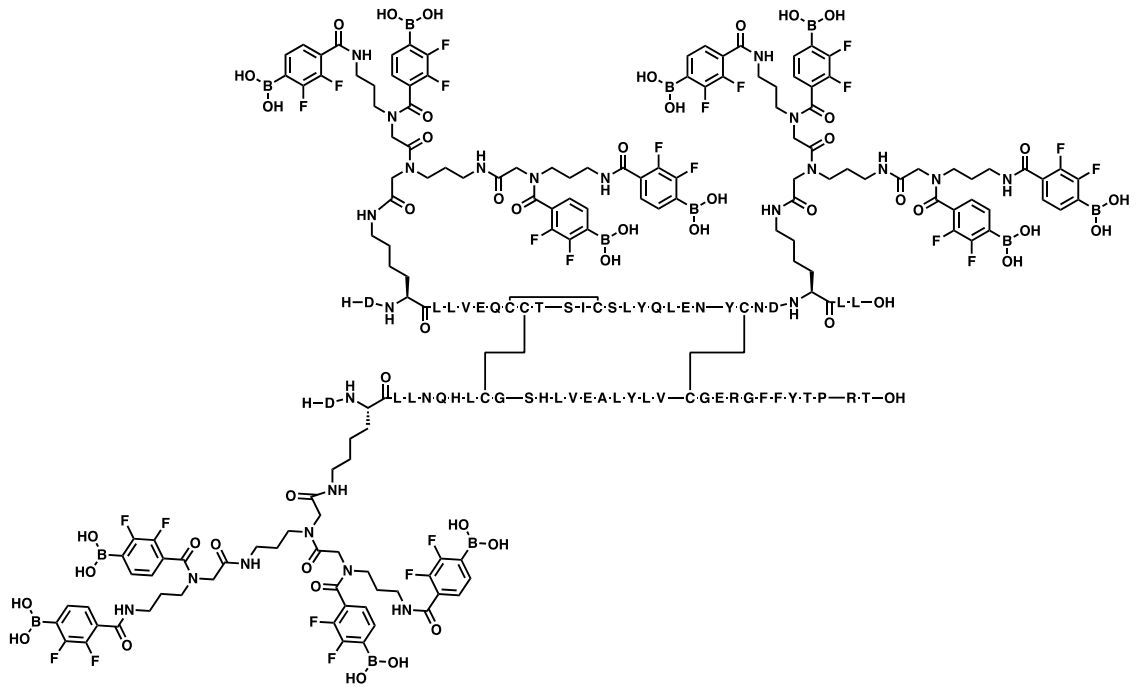
Ejemplo 684:



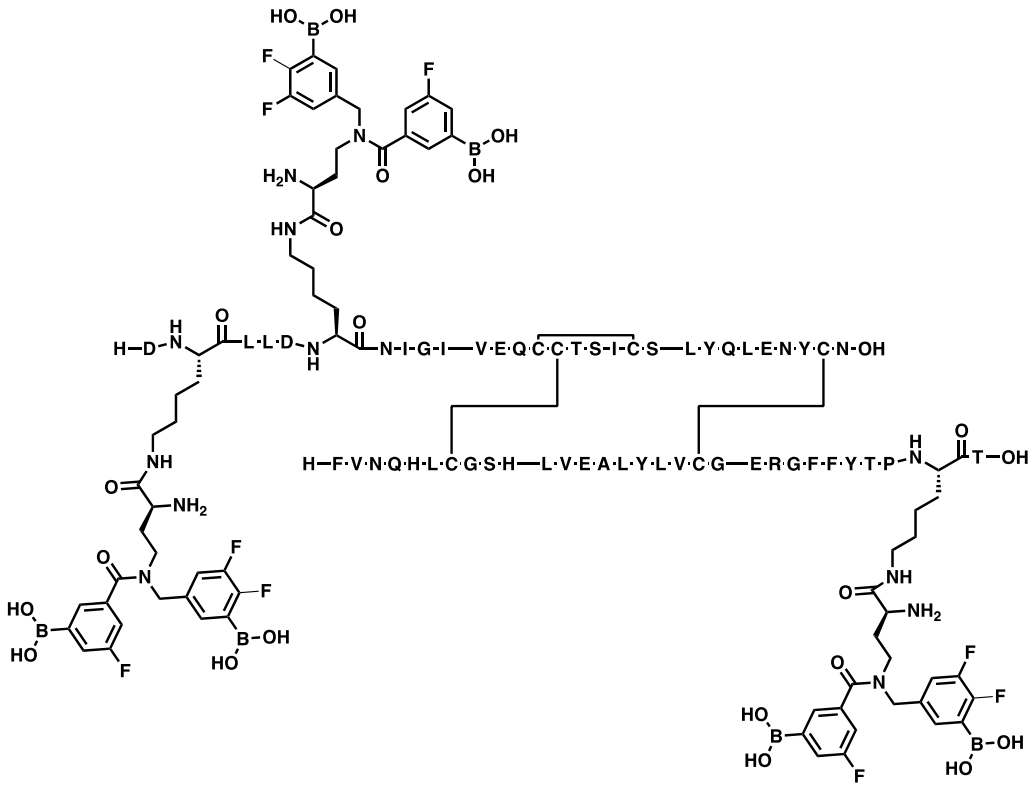
Ejemplo 685:



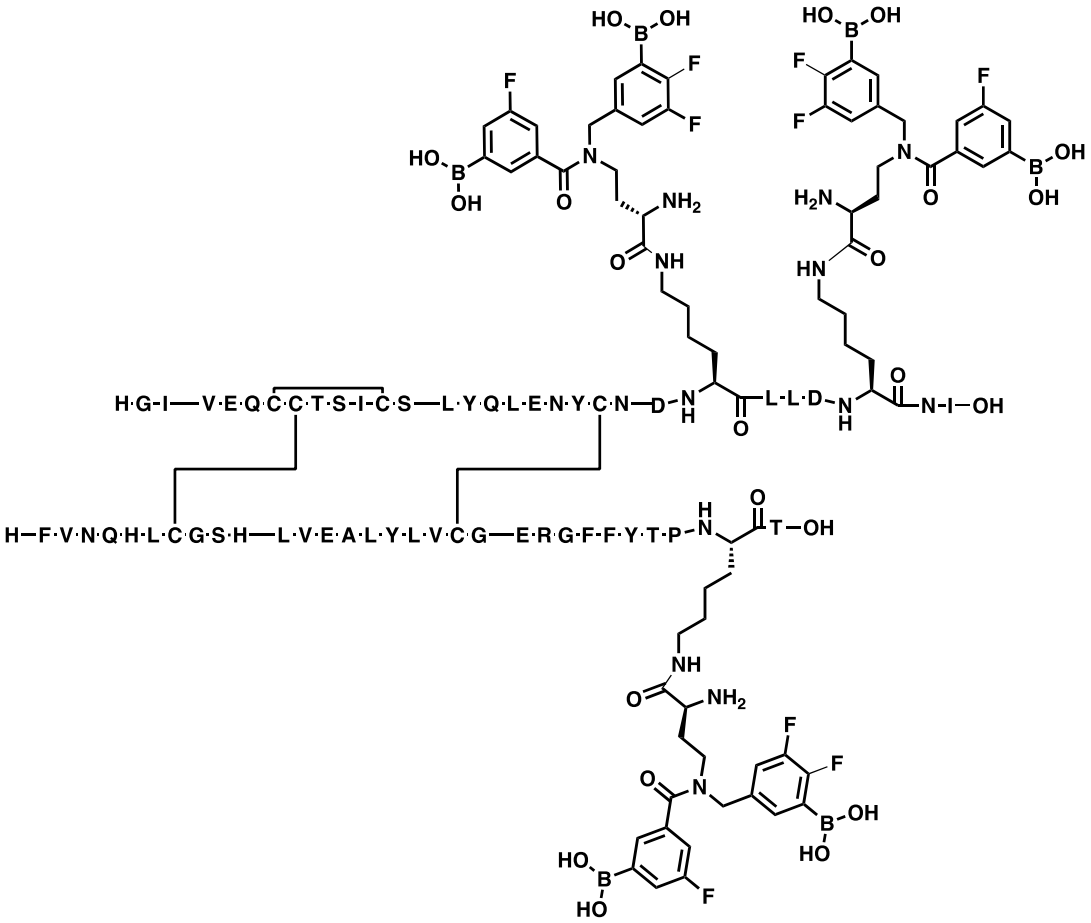
Ejemplo 686:



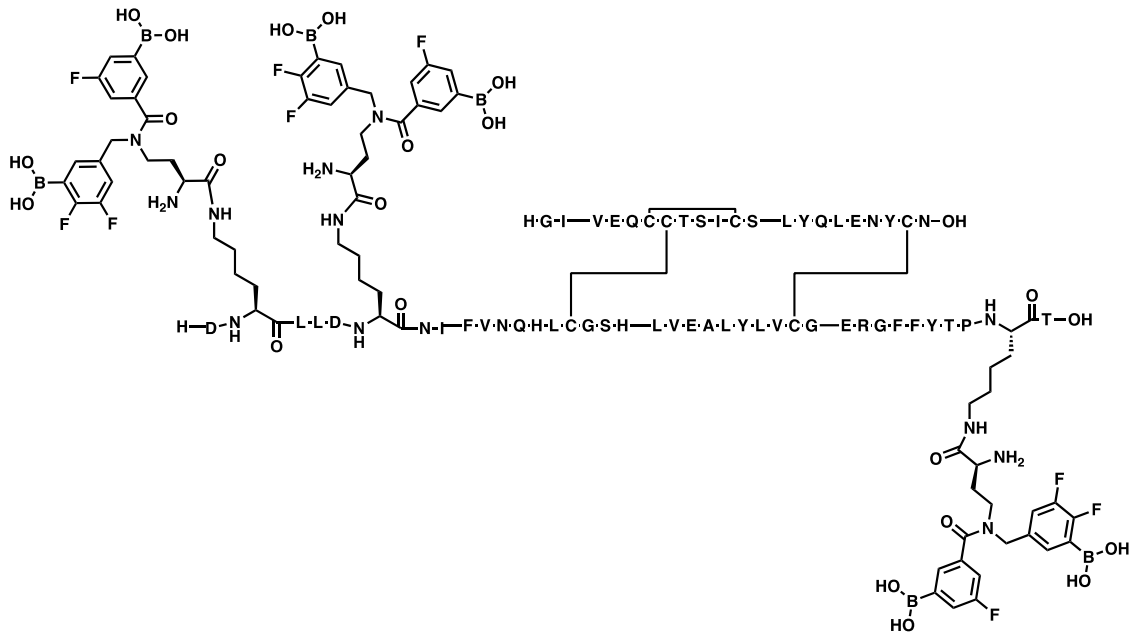
Ejemplo 687:



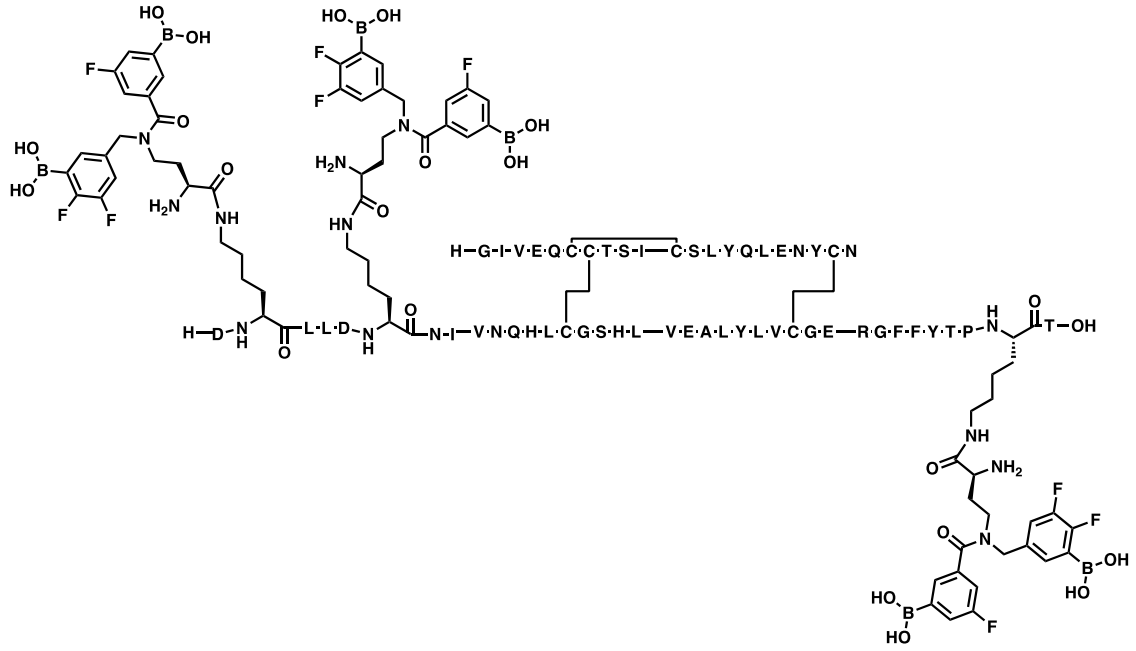
Ejemplo 688:



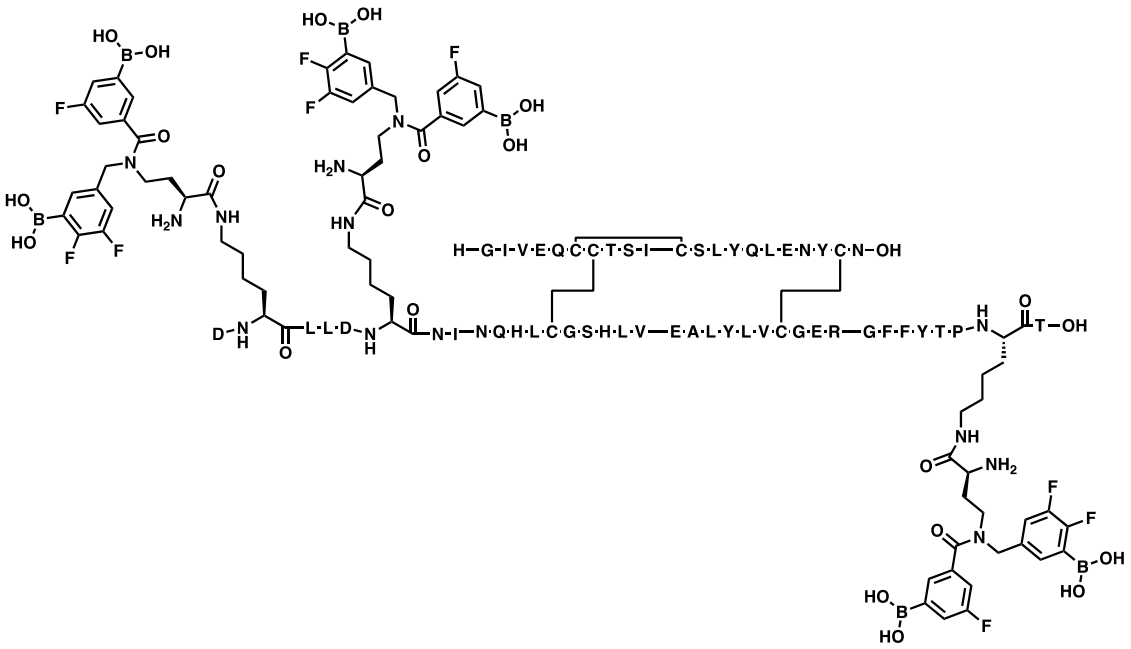
Ejemplo 689:



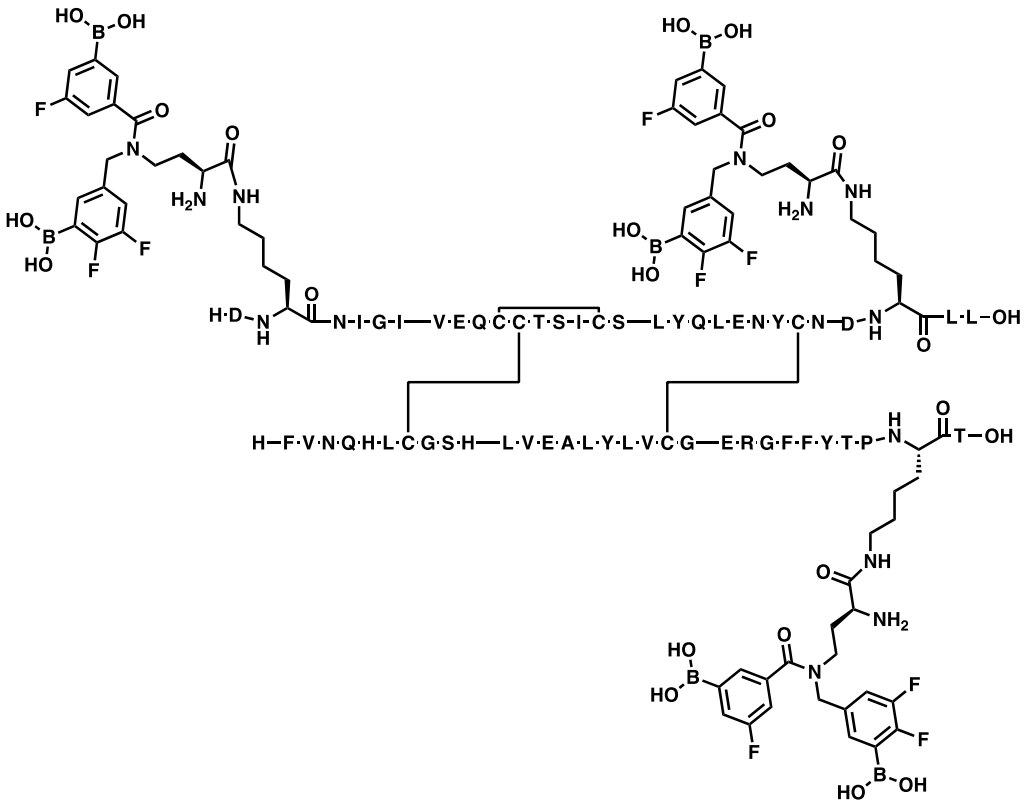
Ejemplo 690:



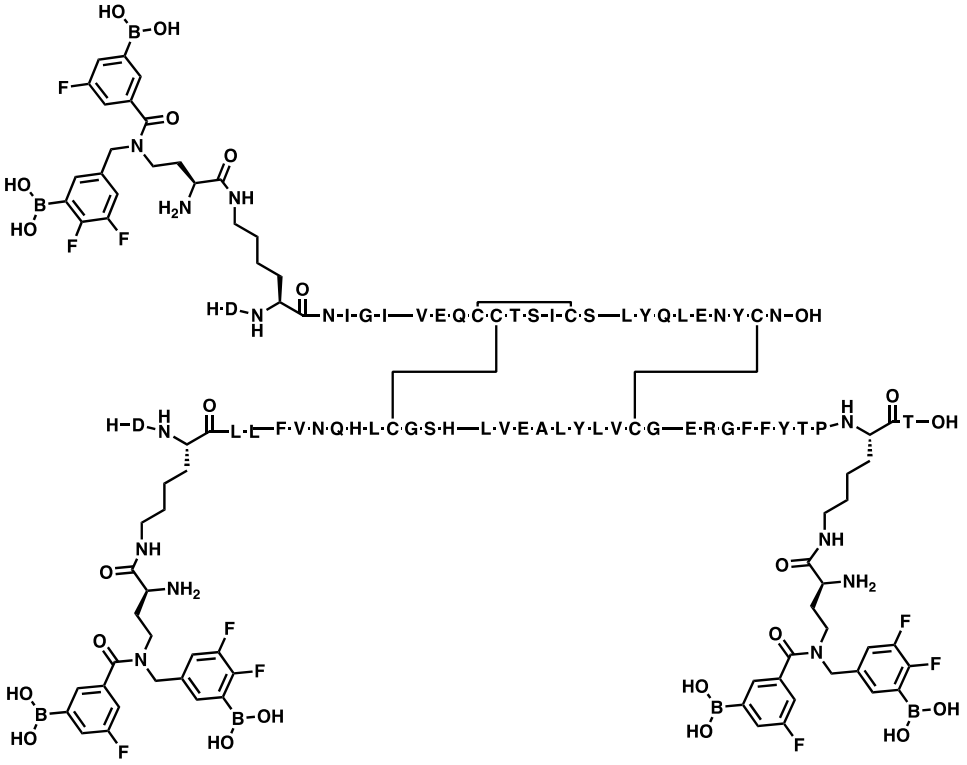
Ejemplo 691:



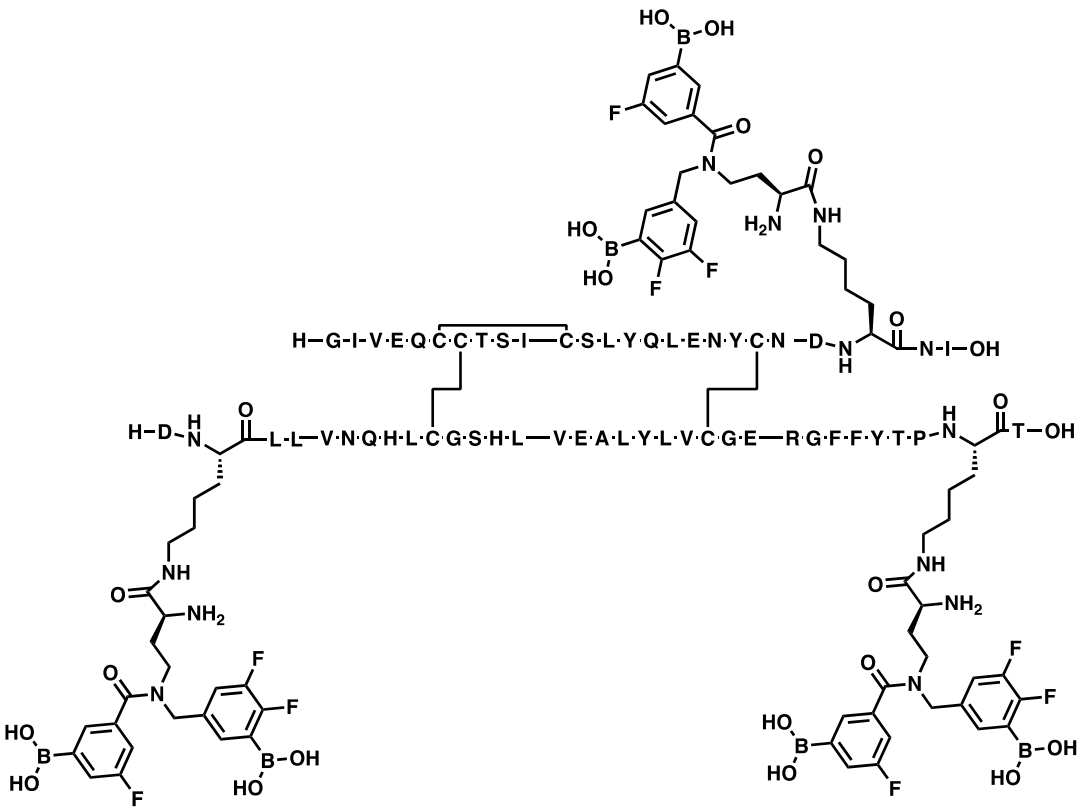
Ejemplo 692:



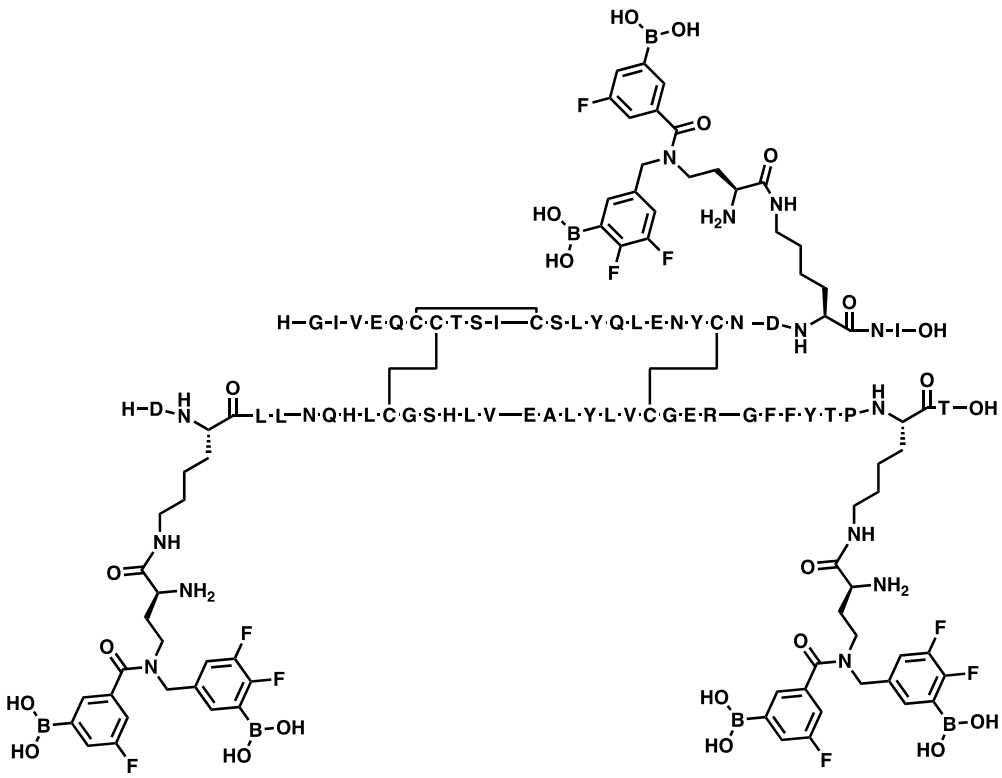
Ejemplo 693:



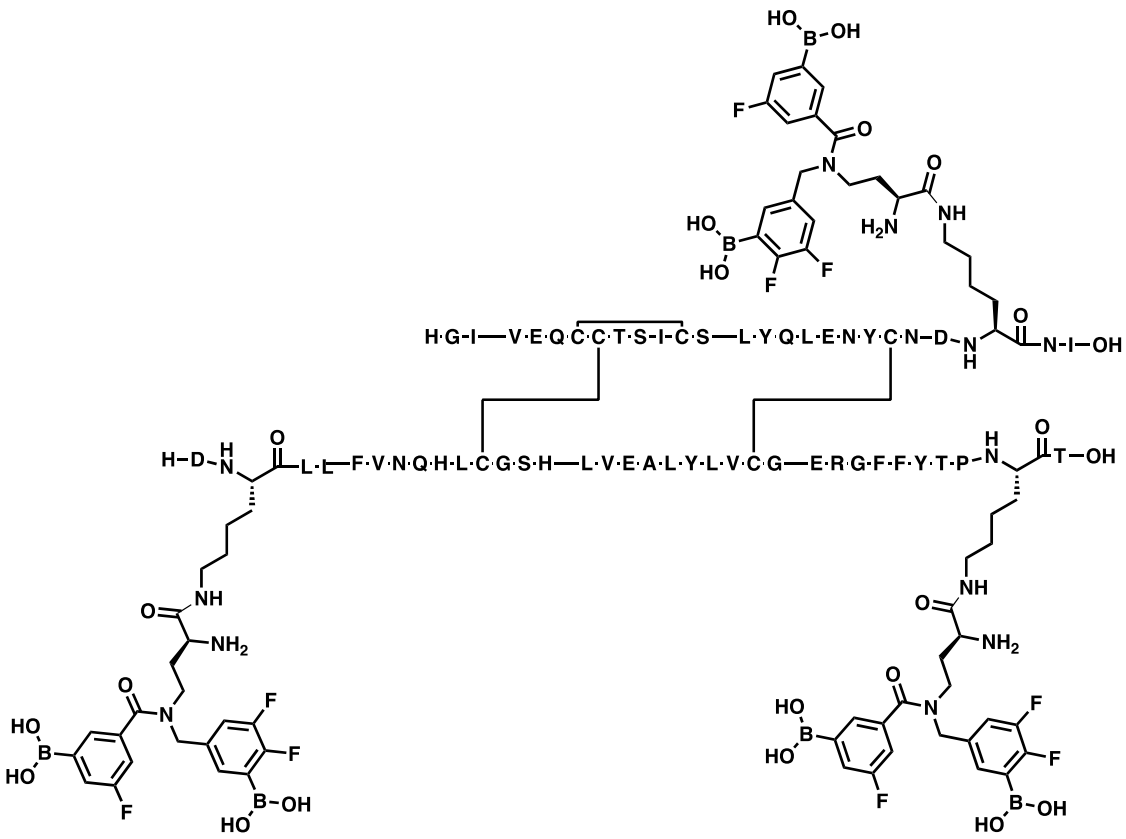
Ejemplo 694:



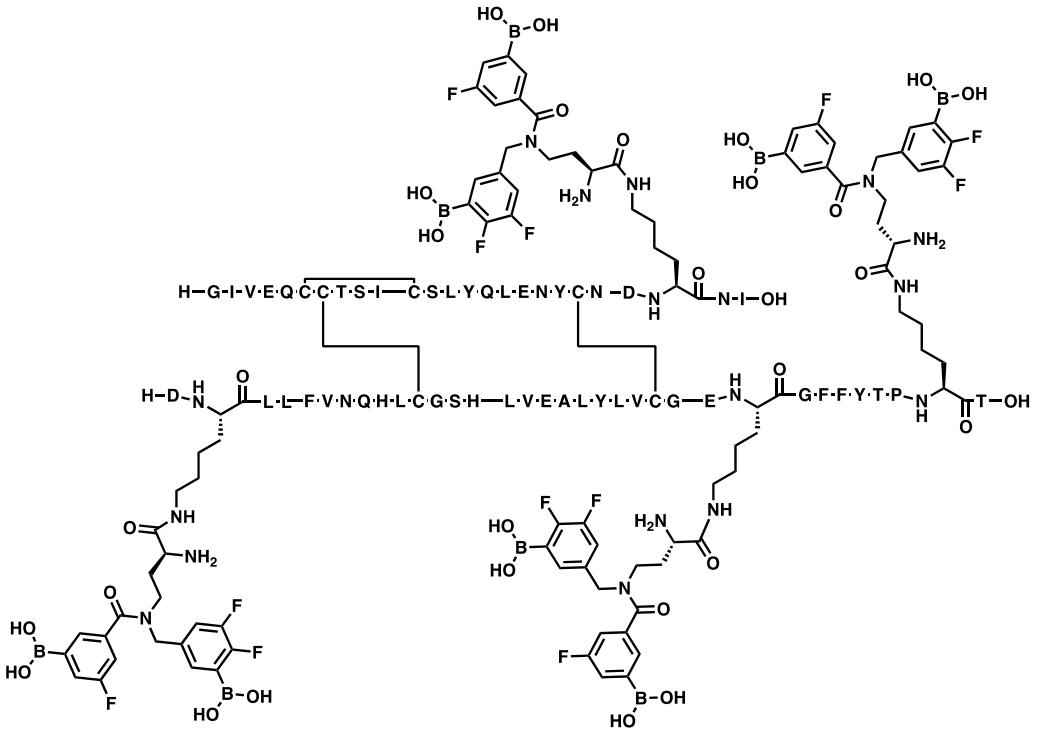
Ejemplo 695:



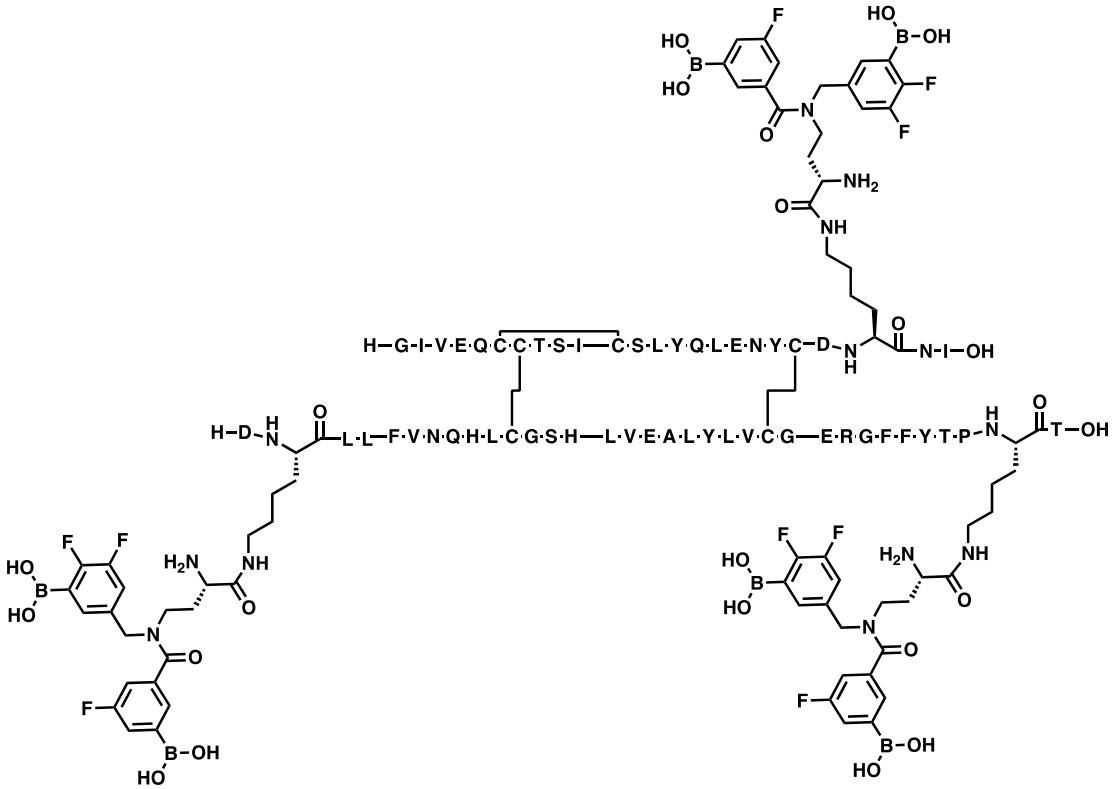
Ejemplo 696:



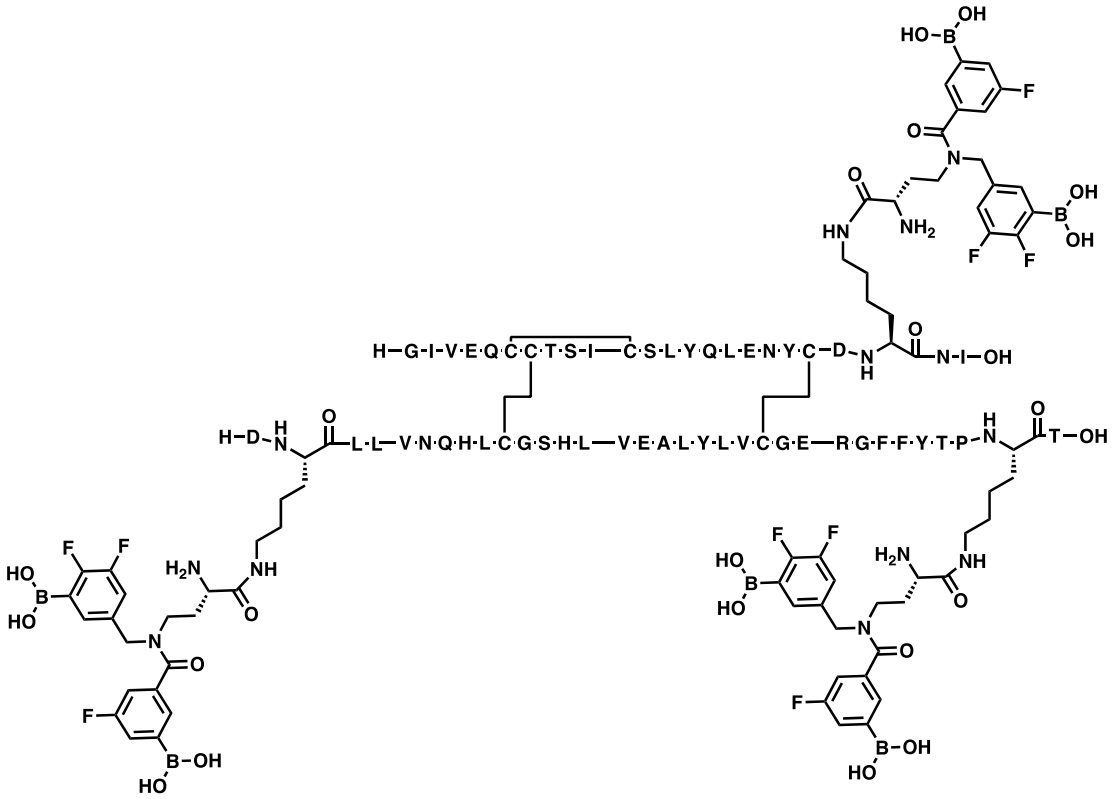
Ejemplo 697:



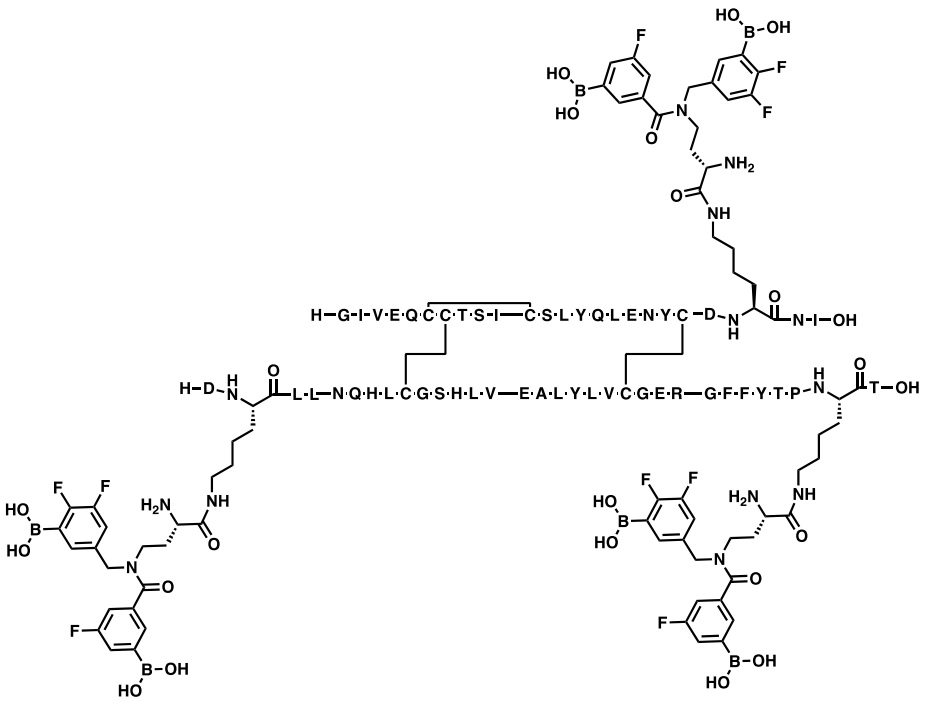
Ejemplo 698:



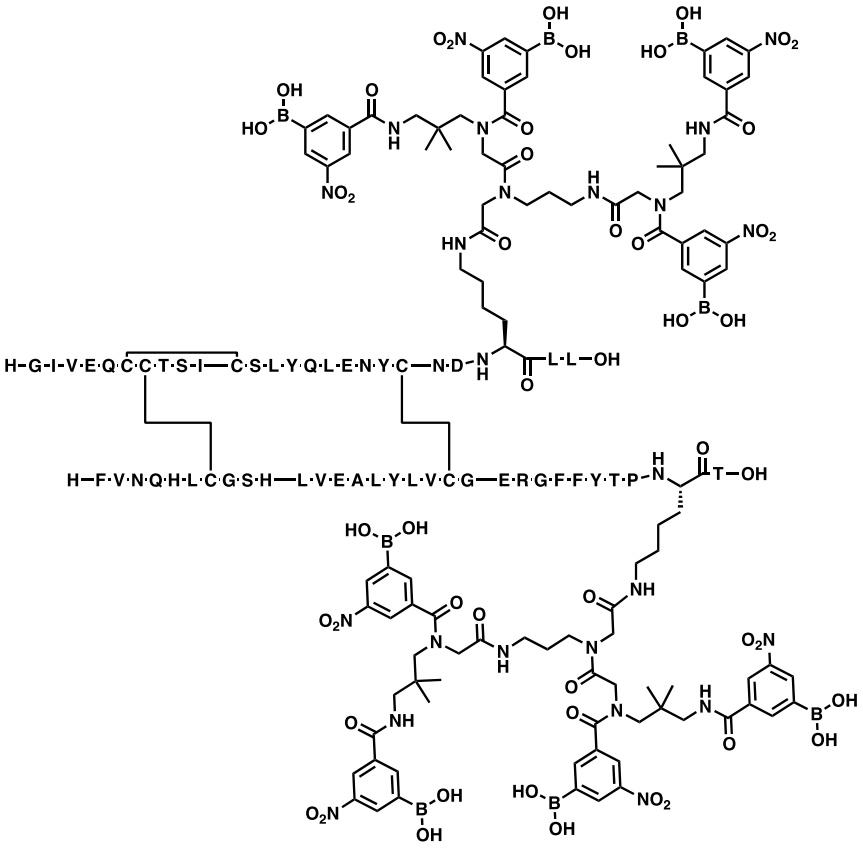
Ejemplo 699:



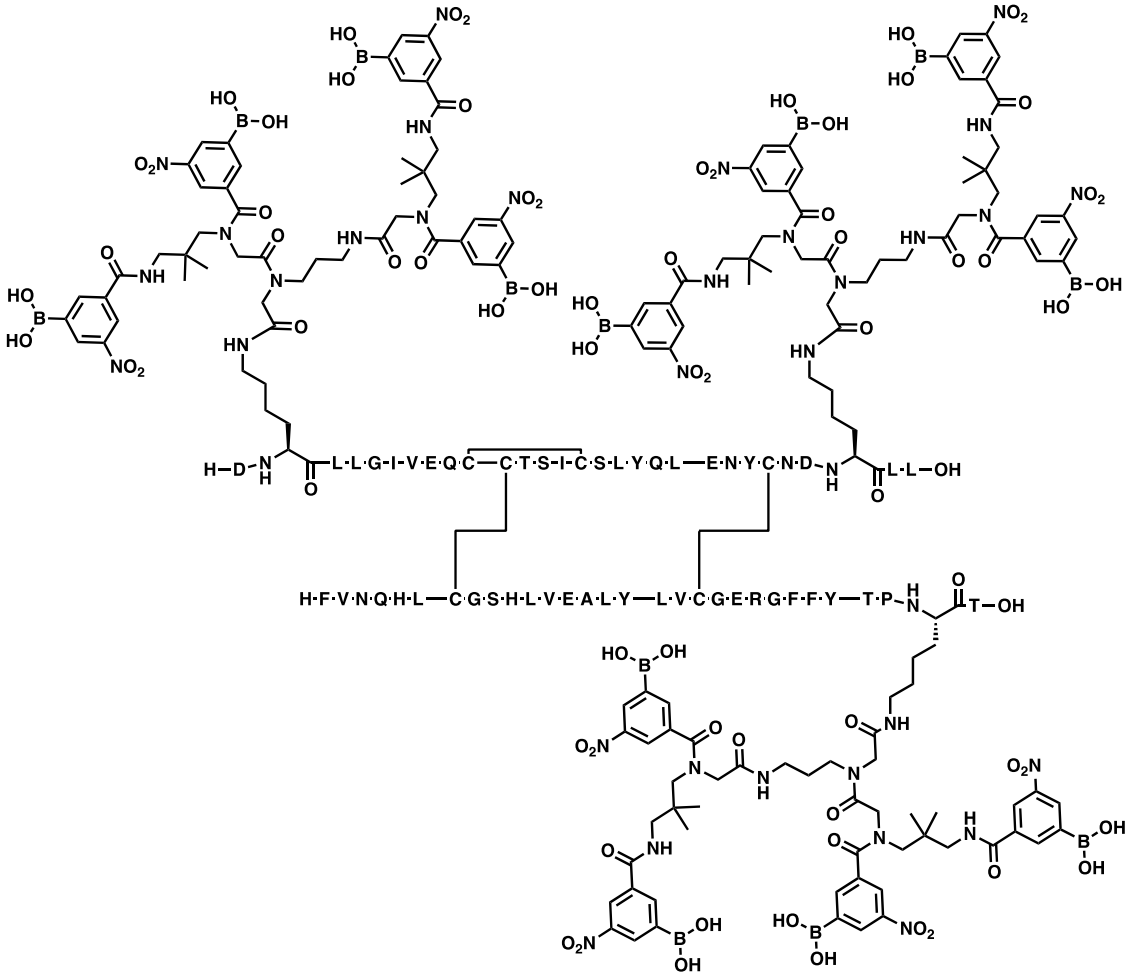
Ejemplo 700:



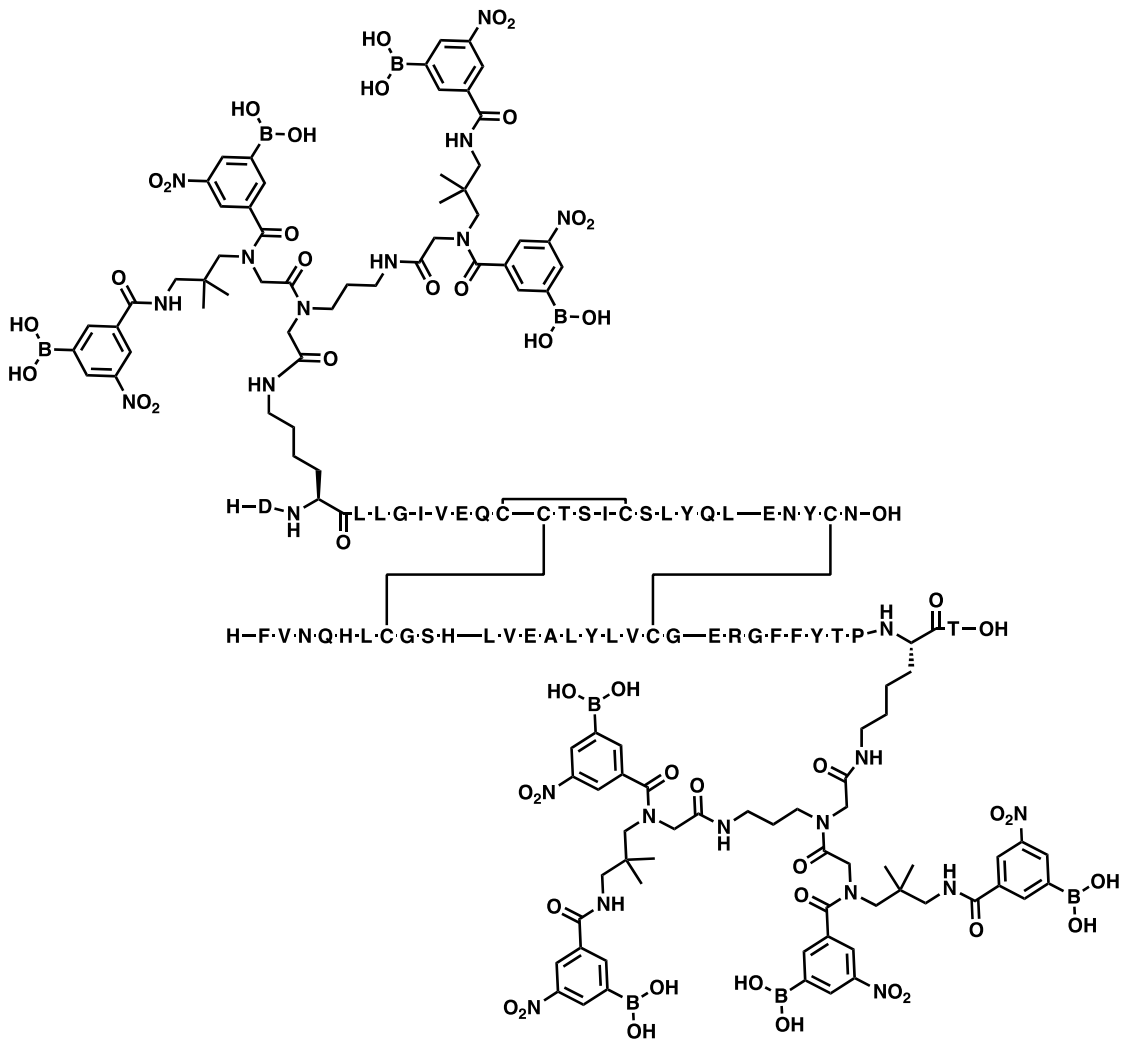
Ejemplo 701:



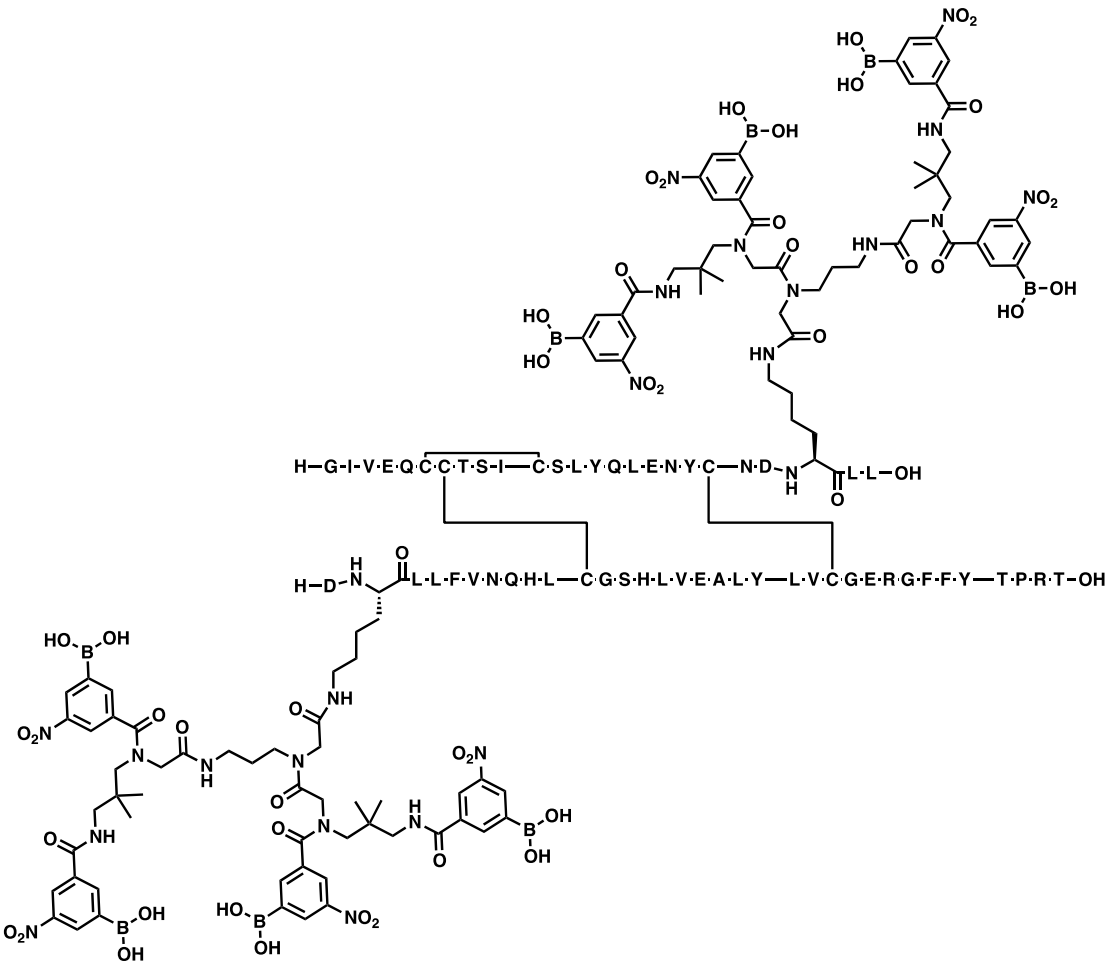
Ejemplo 702:



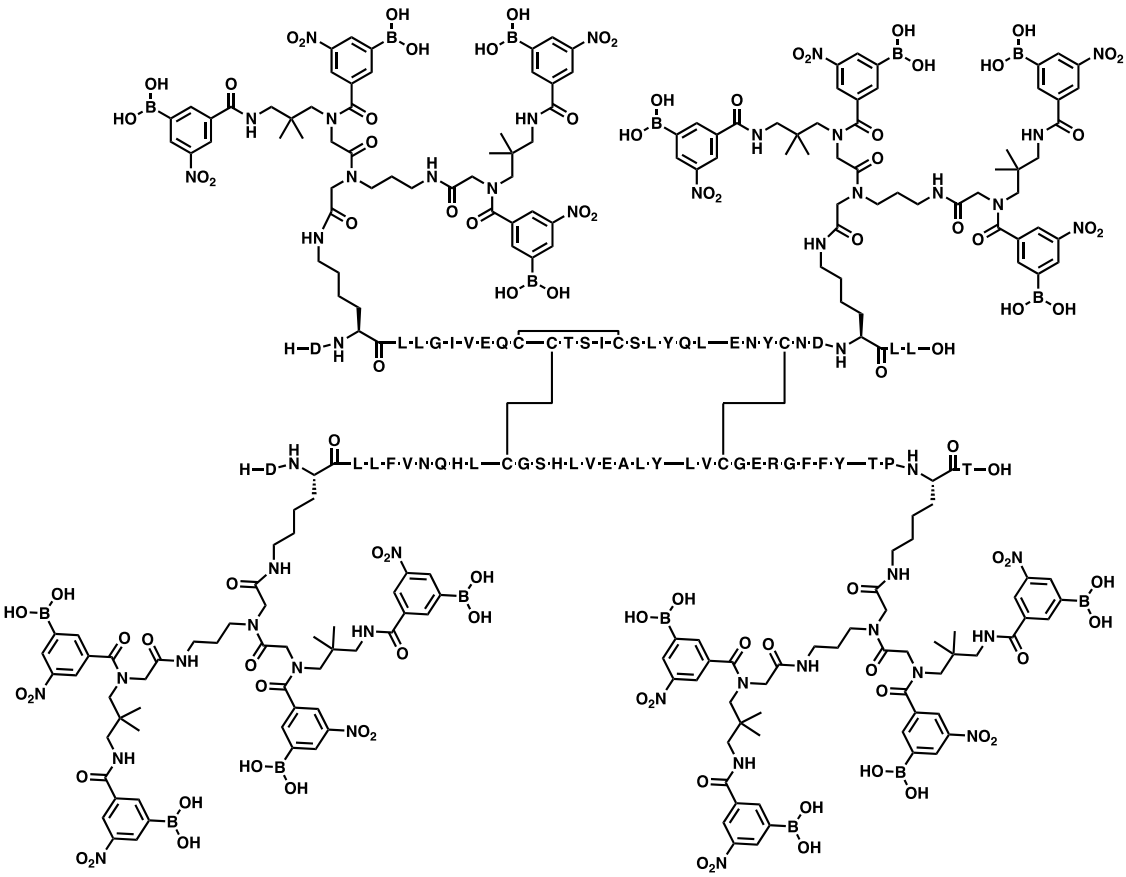
Ejemplo 703:



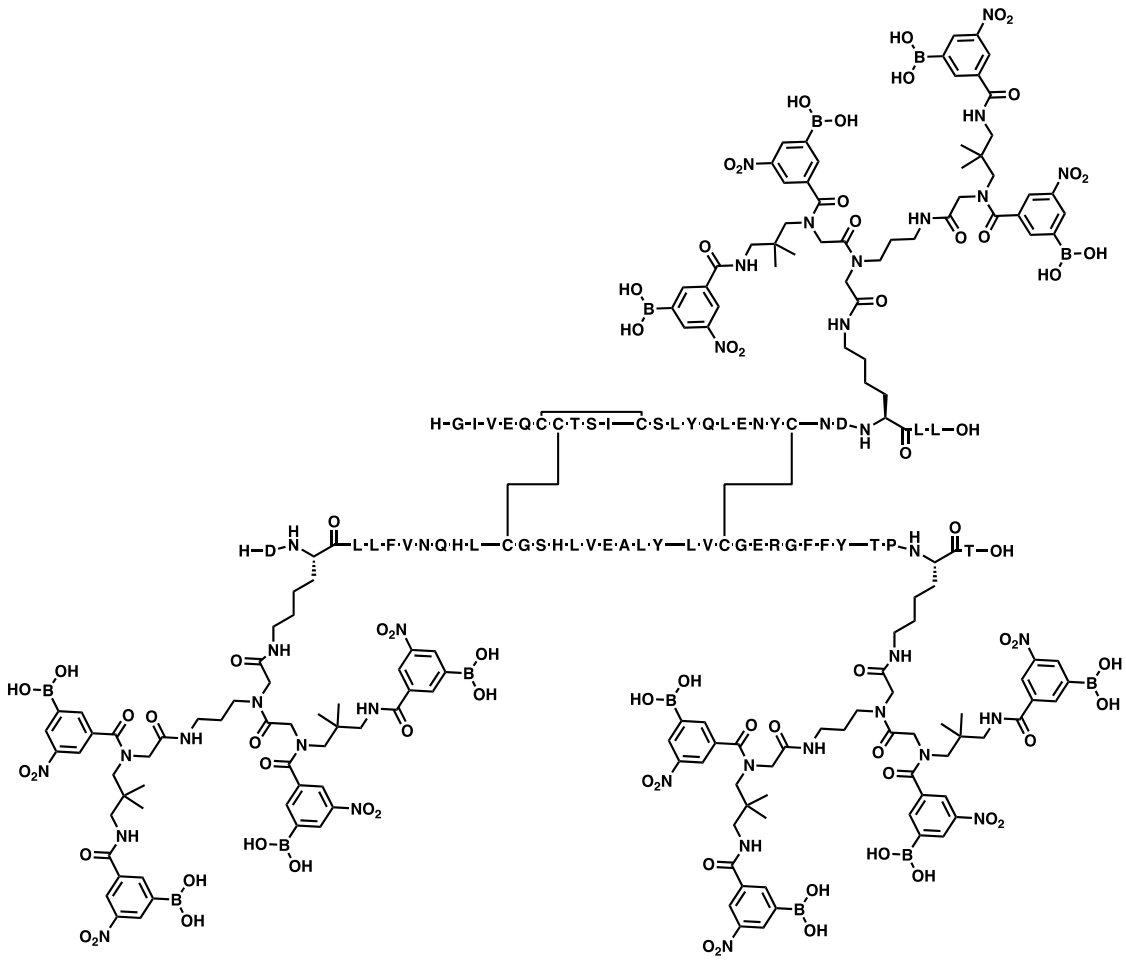
Ejemplo 704:



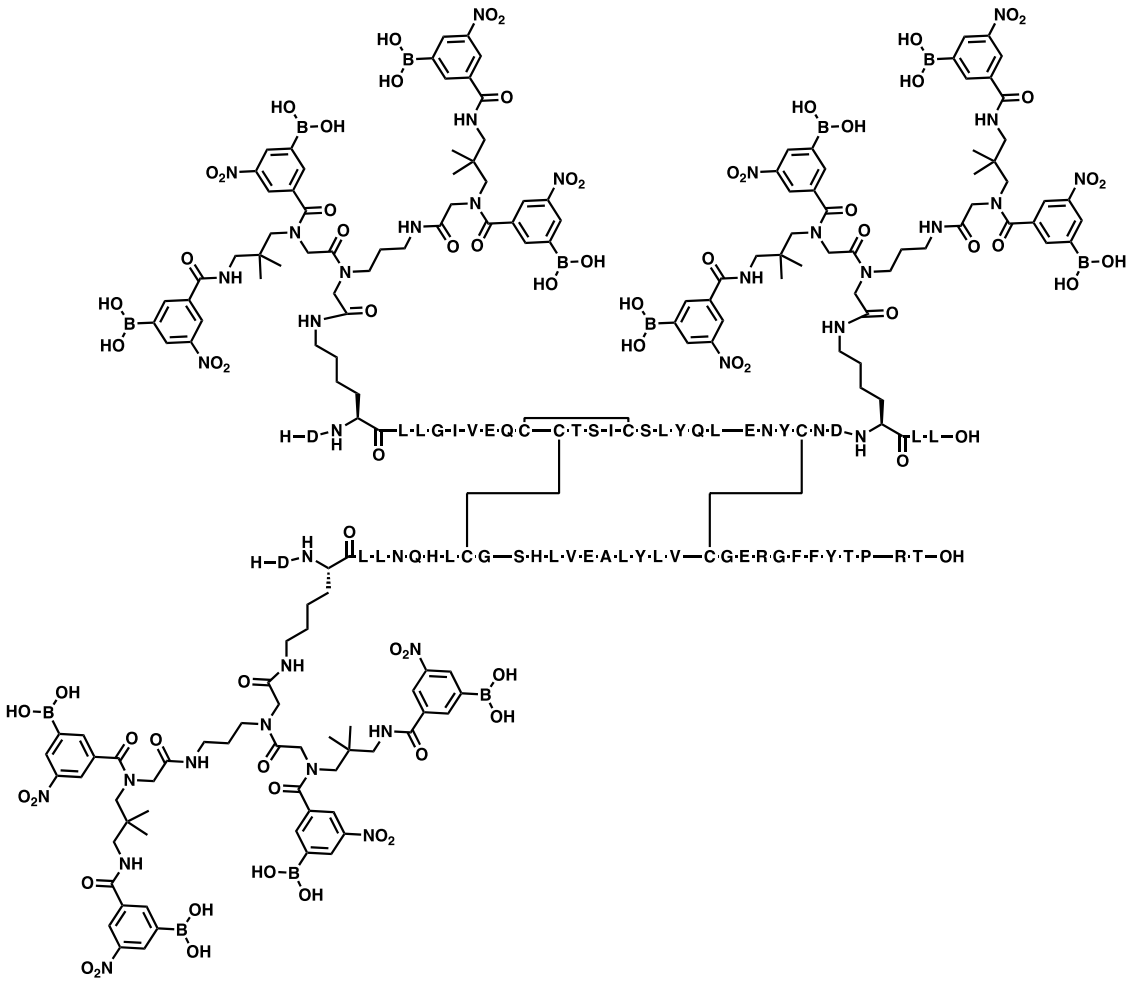
Ejemplo 705:



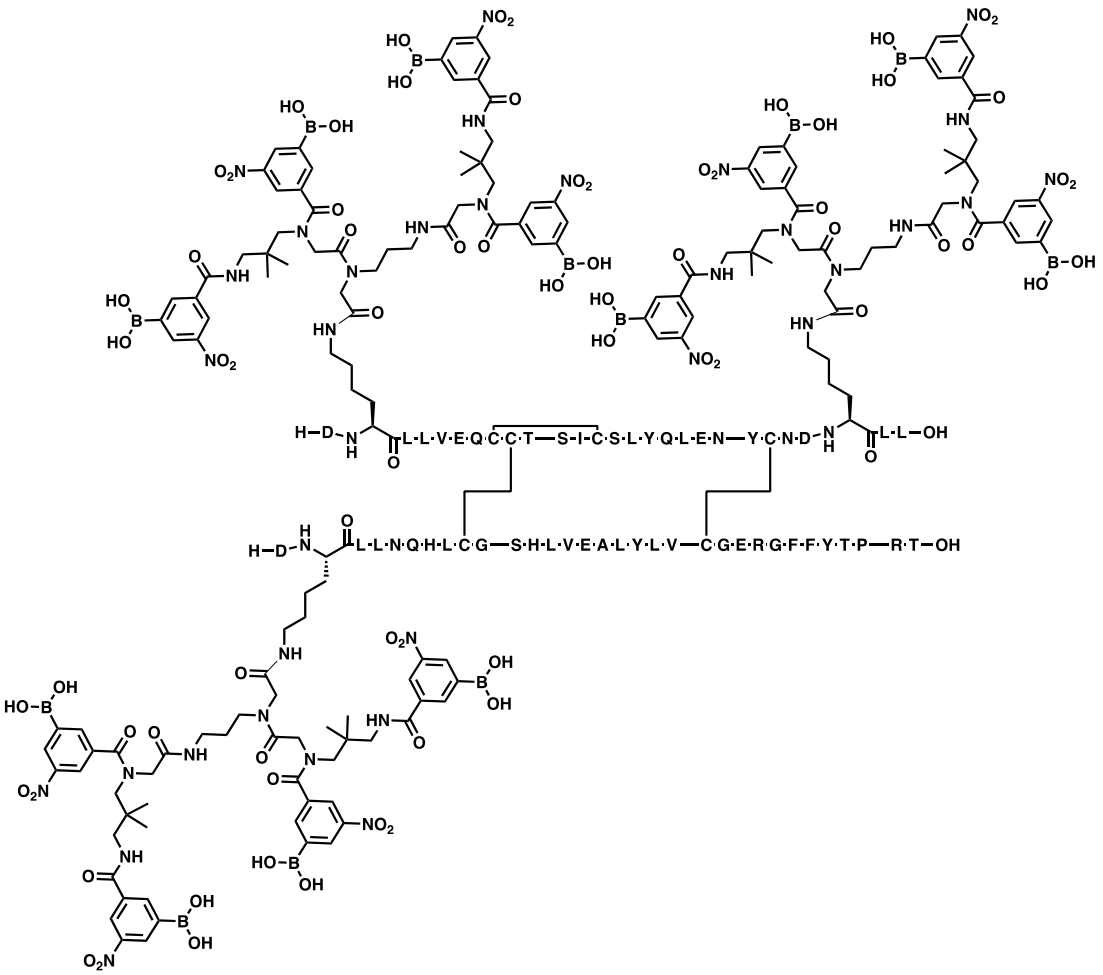
Ejemplo 706:



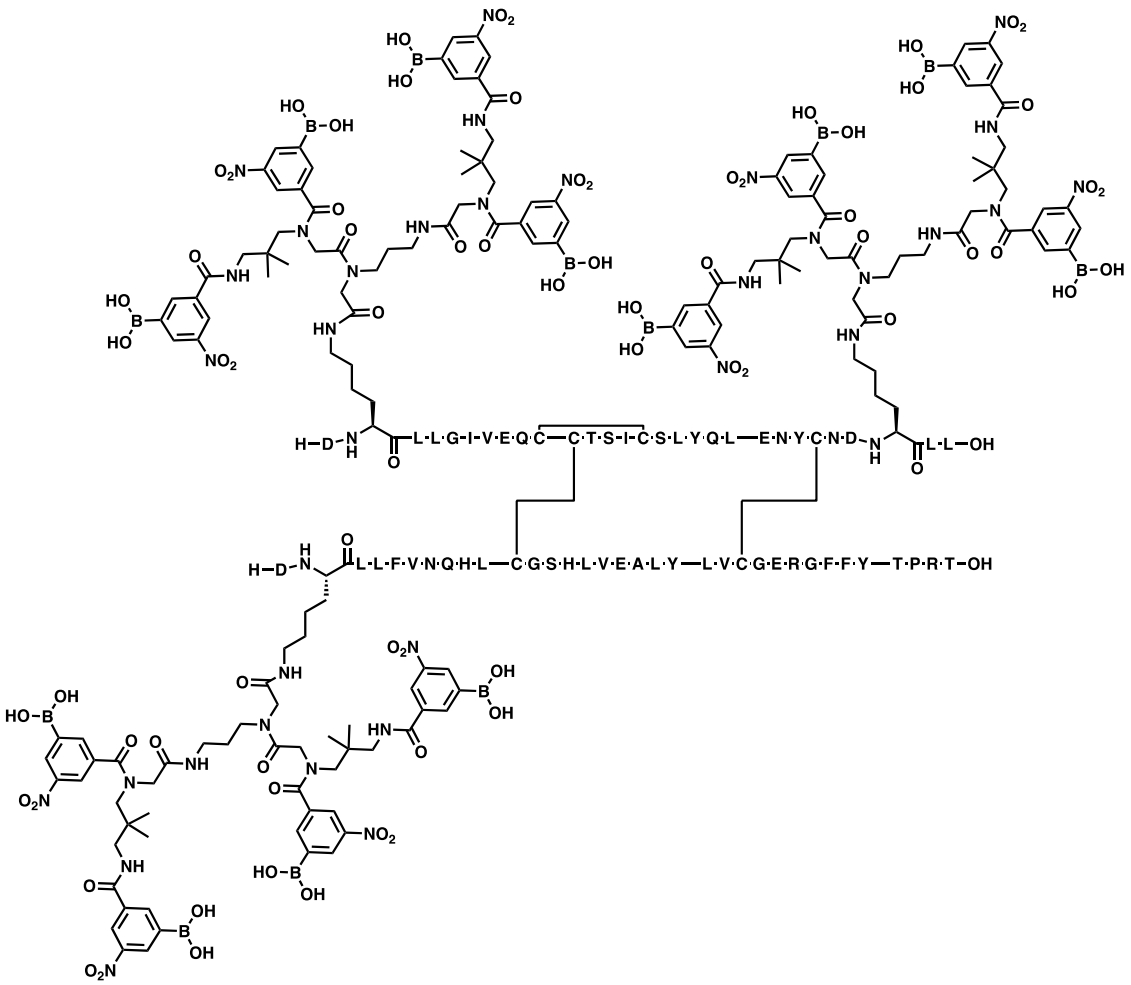
Ejemplo 707:



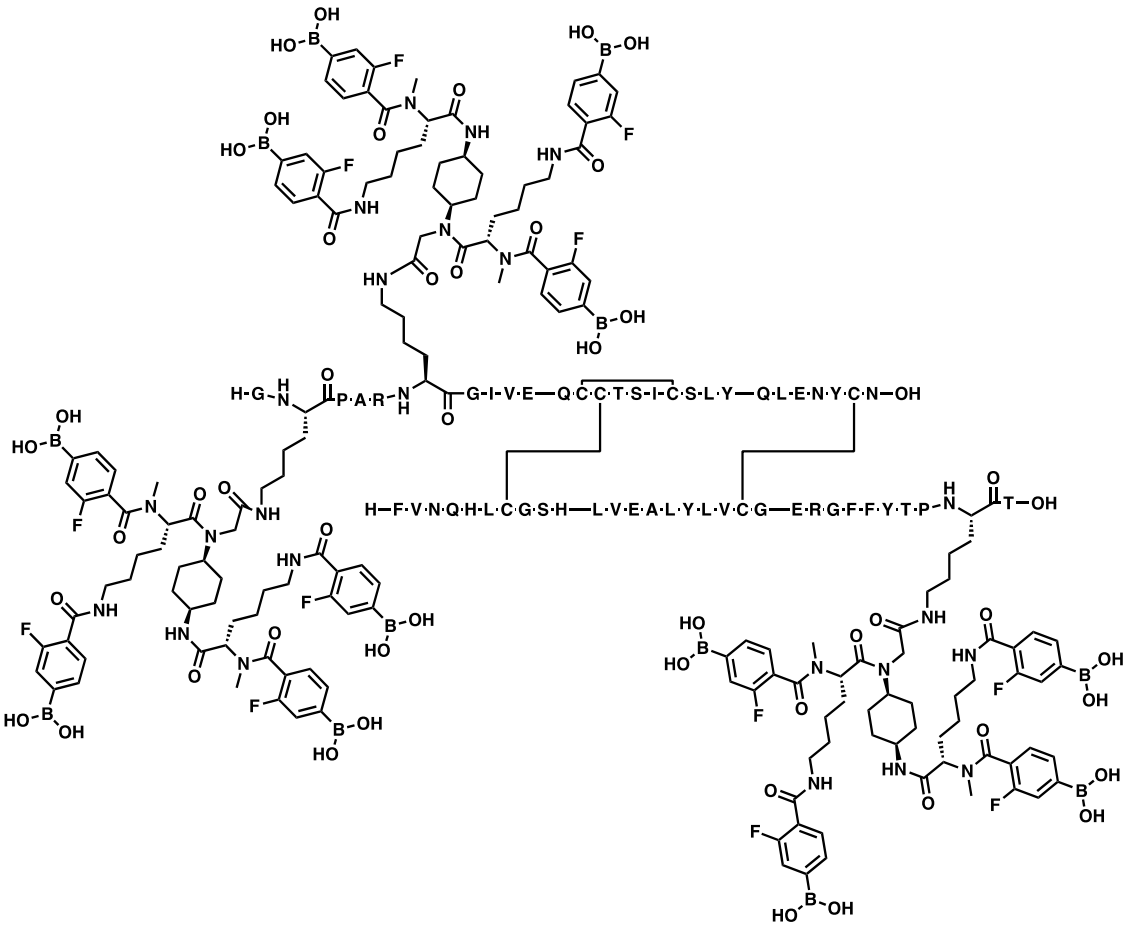
Ejemplo 708:



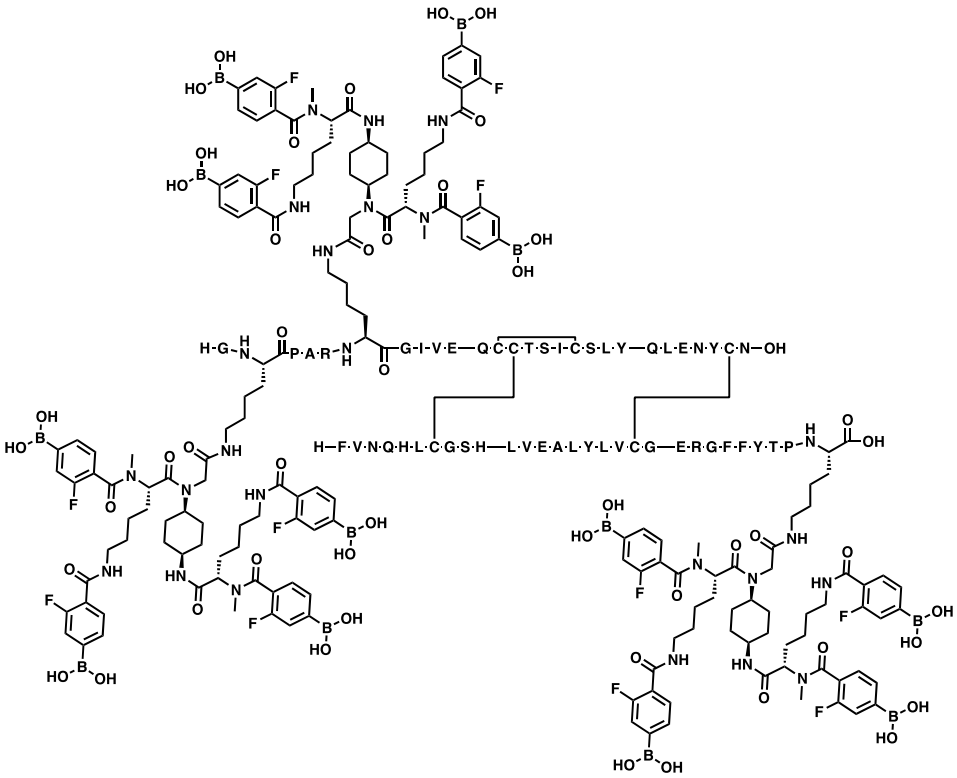
Ejemplo 709:



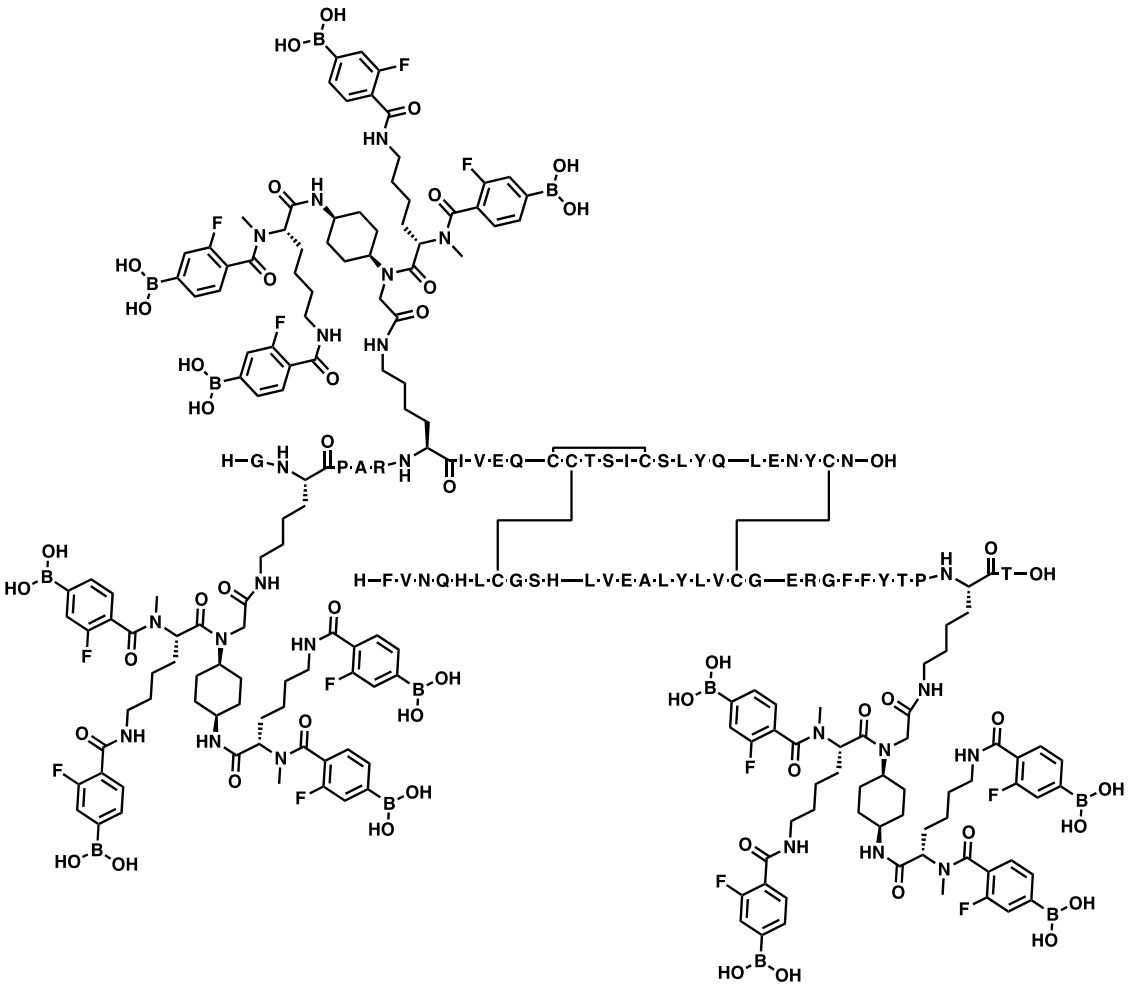
Ejemplo 710:



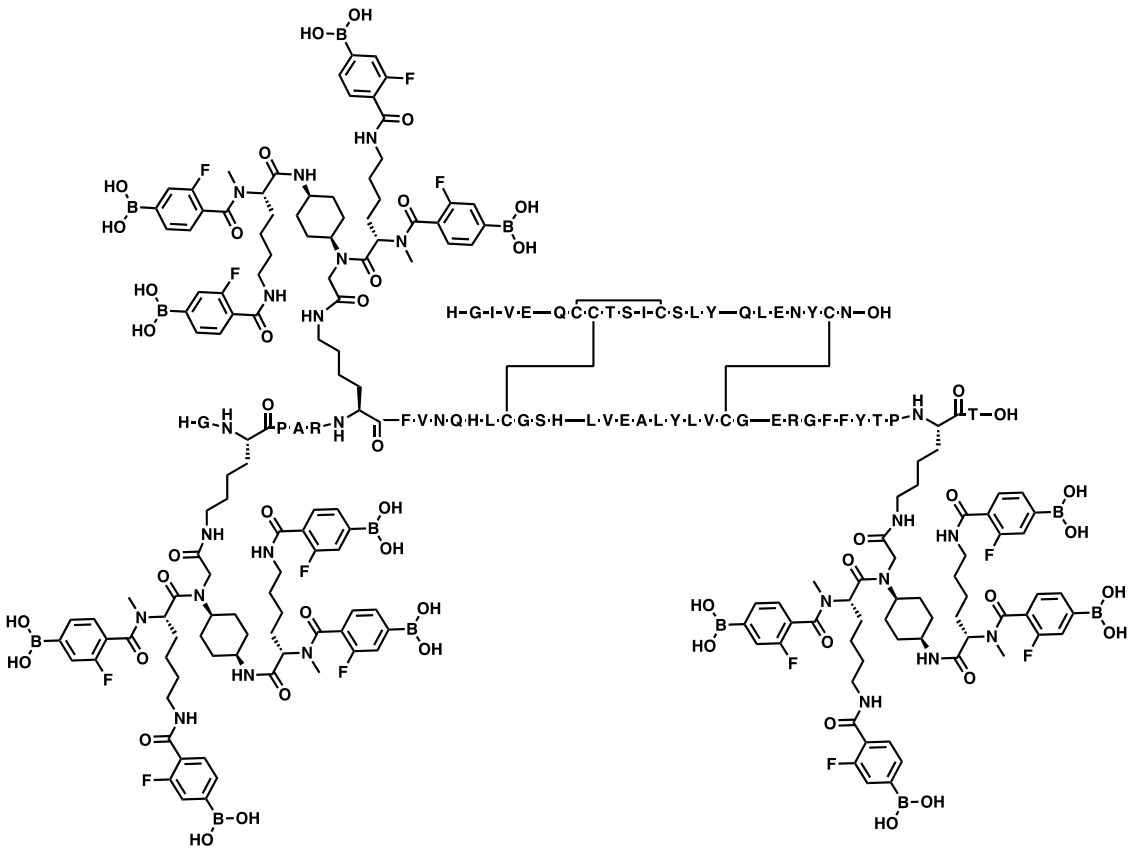
Ejemplo 711:



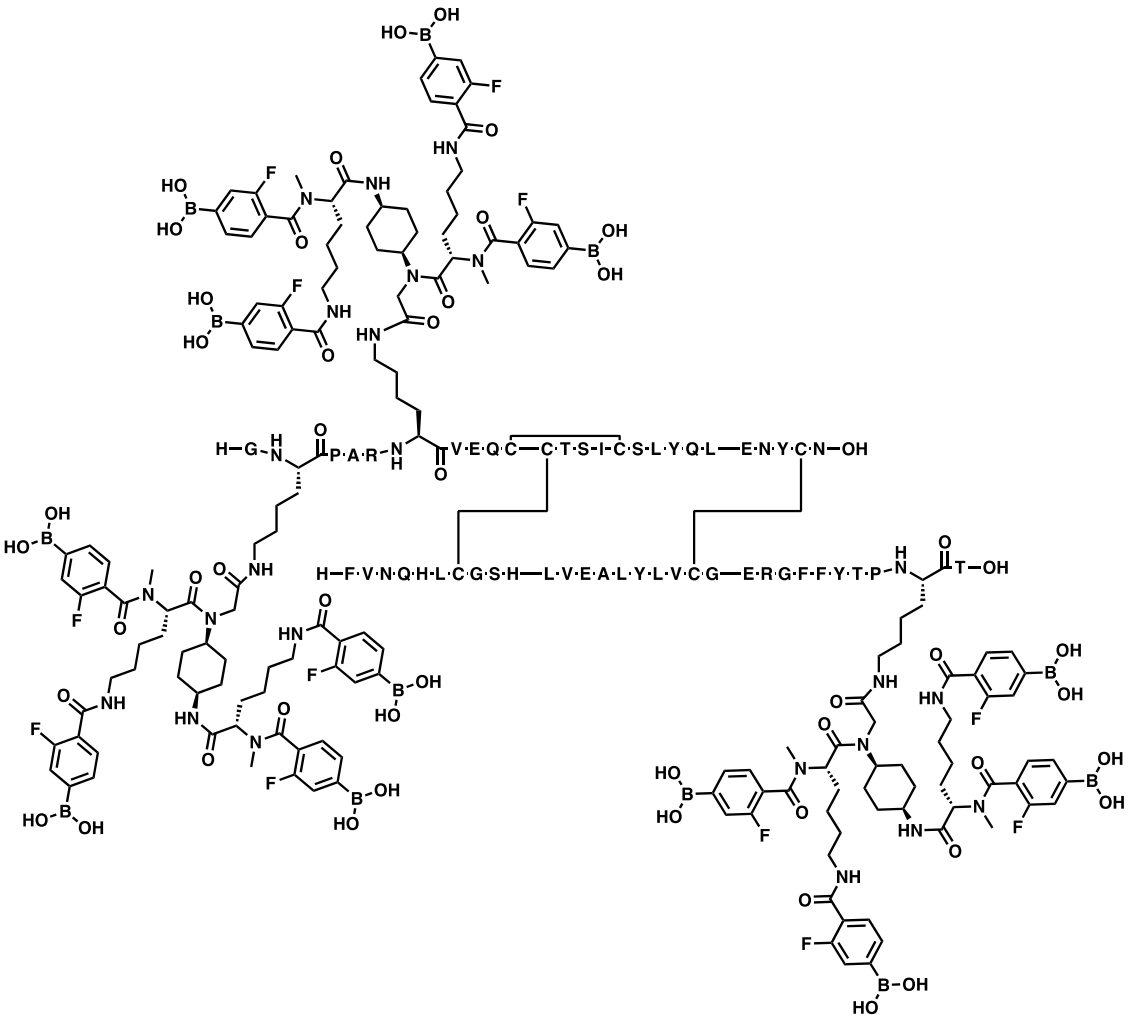
Ejemplo 712:



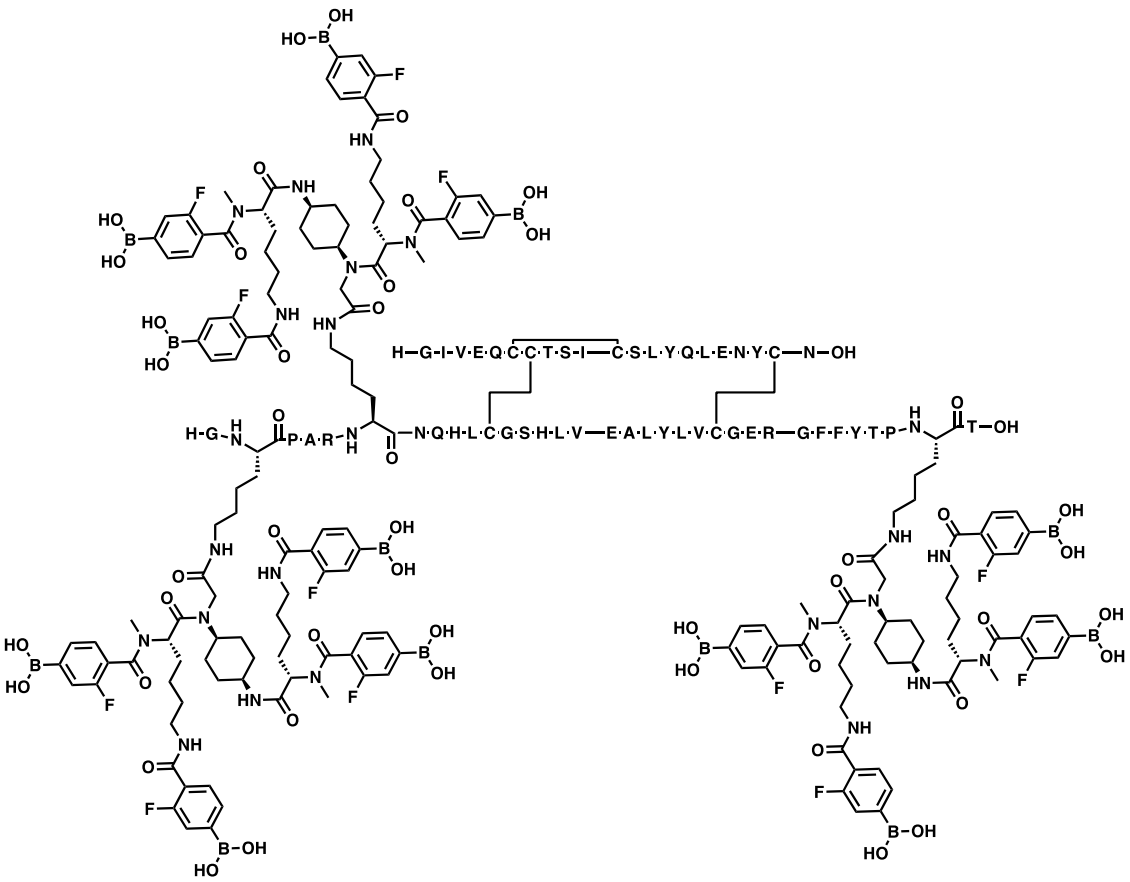
Ejemplo 713:



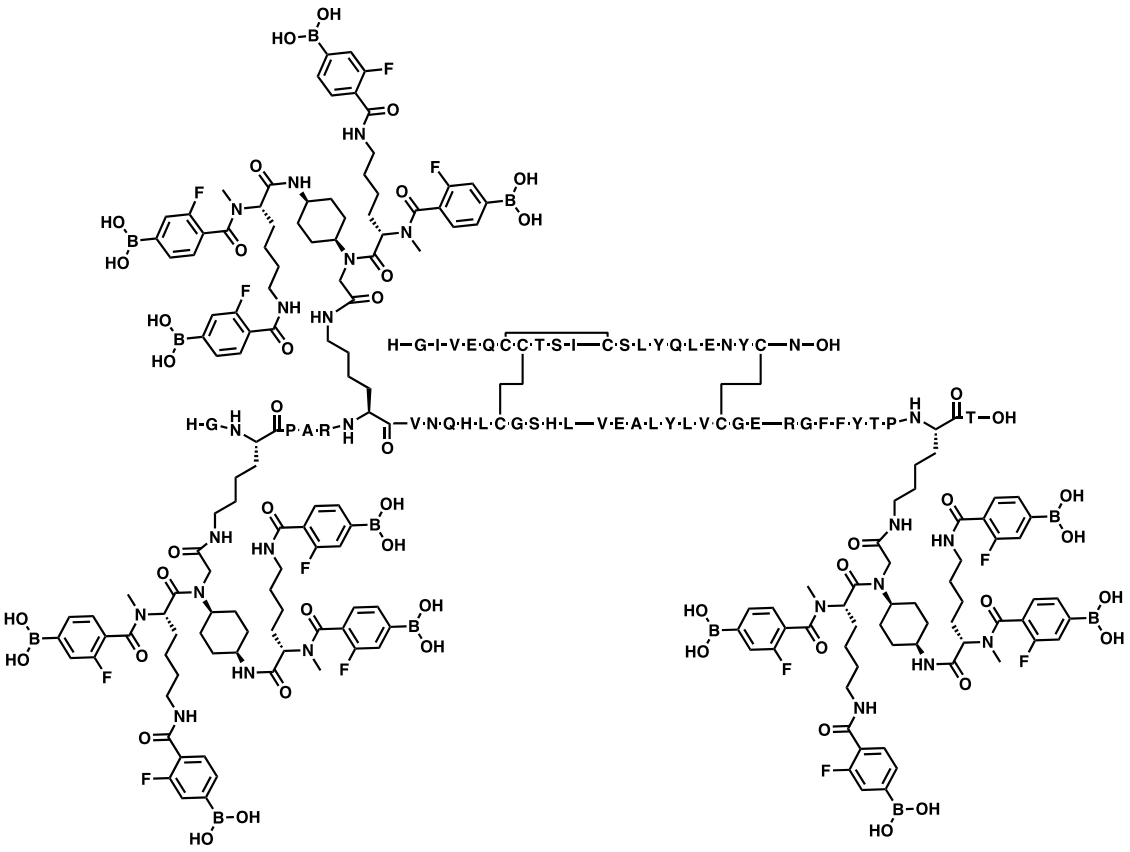
Ejemplo 714:



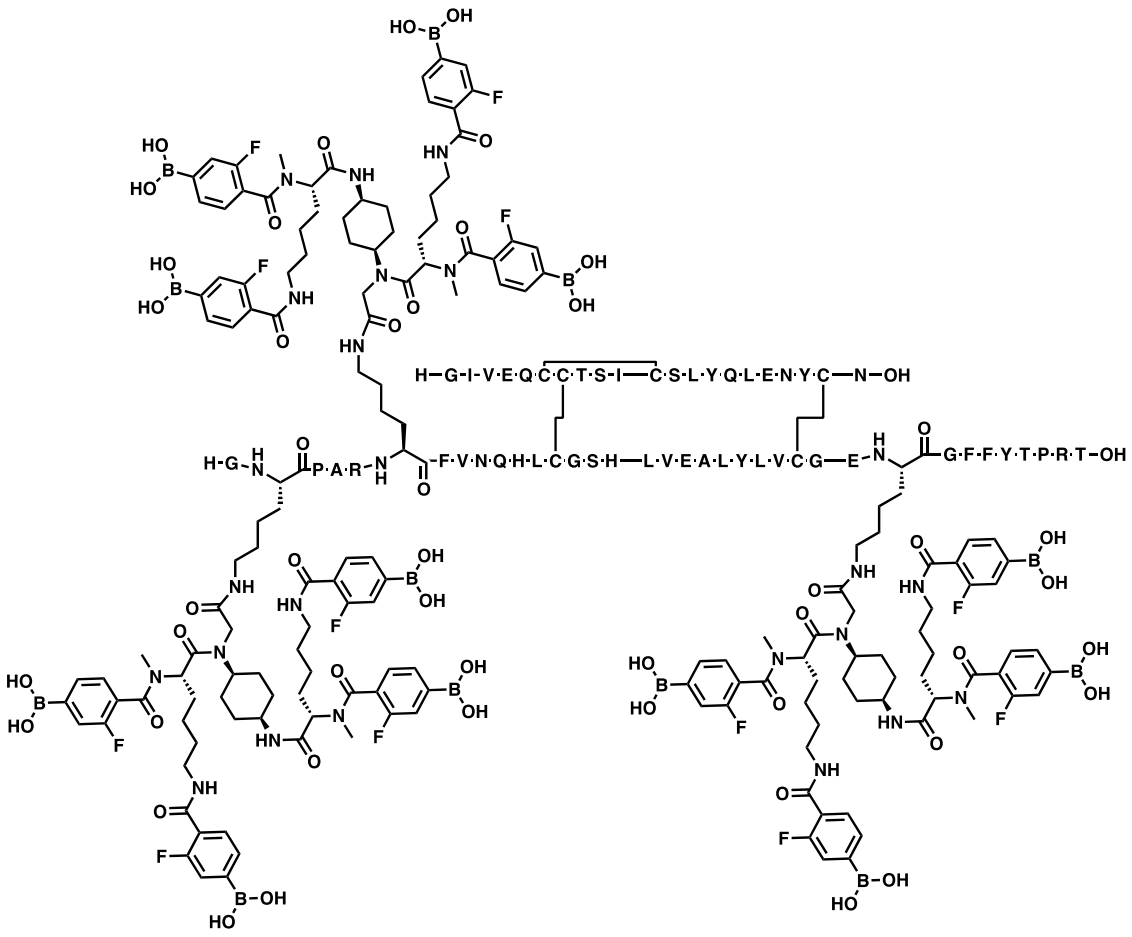
Ejemplo 715:



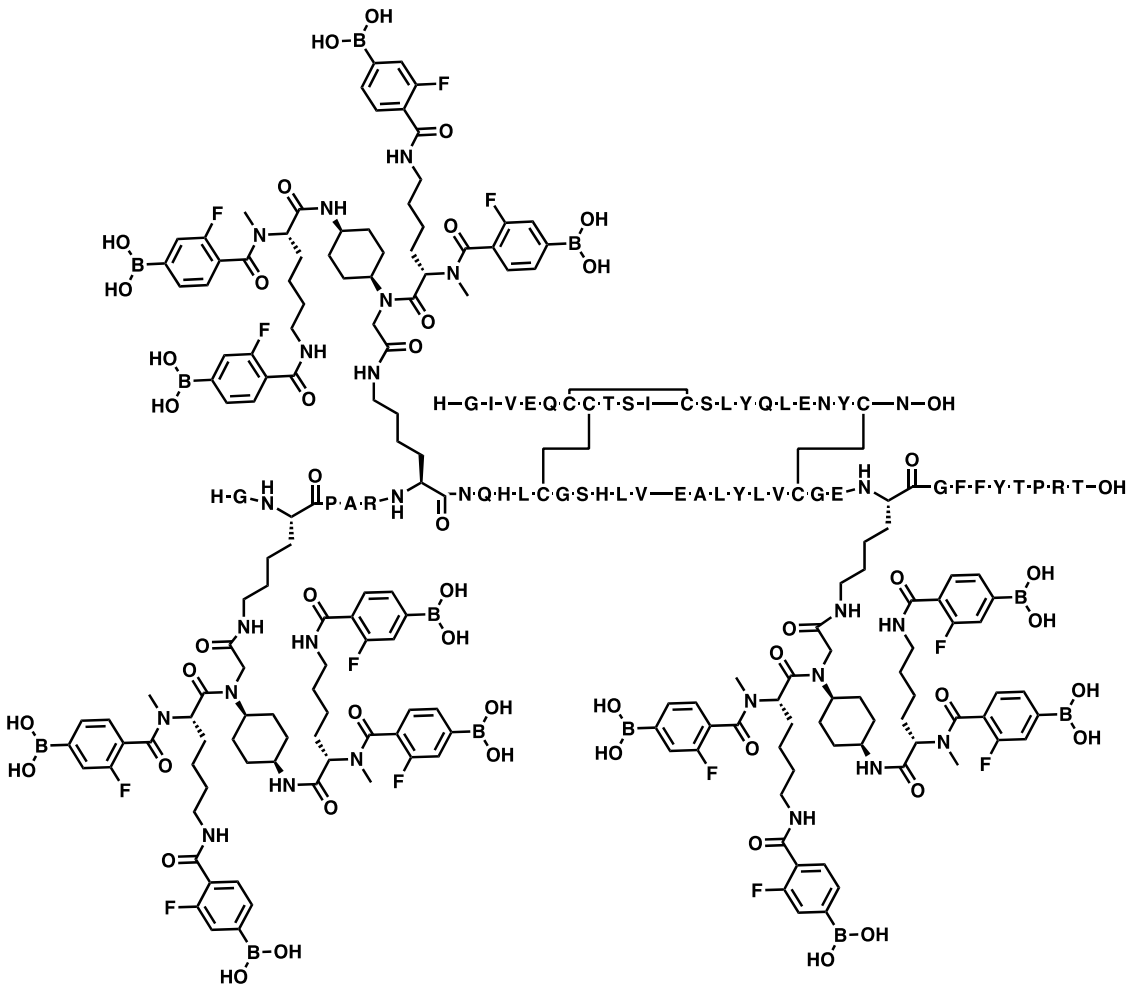
Ejemplo 716:


H-G-I-V-E-Q-C-C-T-S-I—C-S-L-Y-Q-L-E-N-Y-C—N—OH
H-G-N-P-A-R-N-V-N-Q-H-L-C-G-S-H-L—V-E-A-L-Y-L-V-C-G-E—R-G-F-F-Y-T-P-N-T—OH

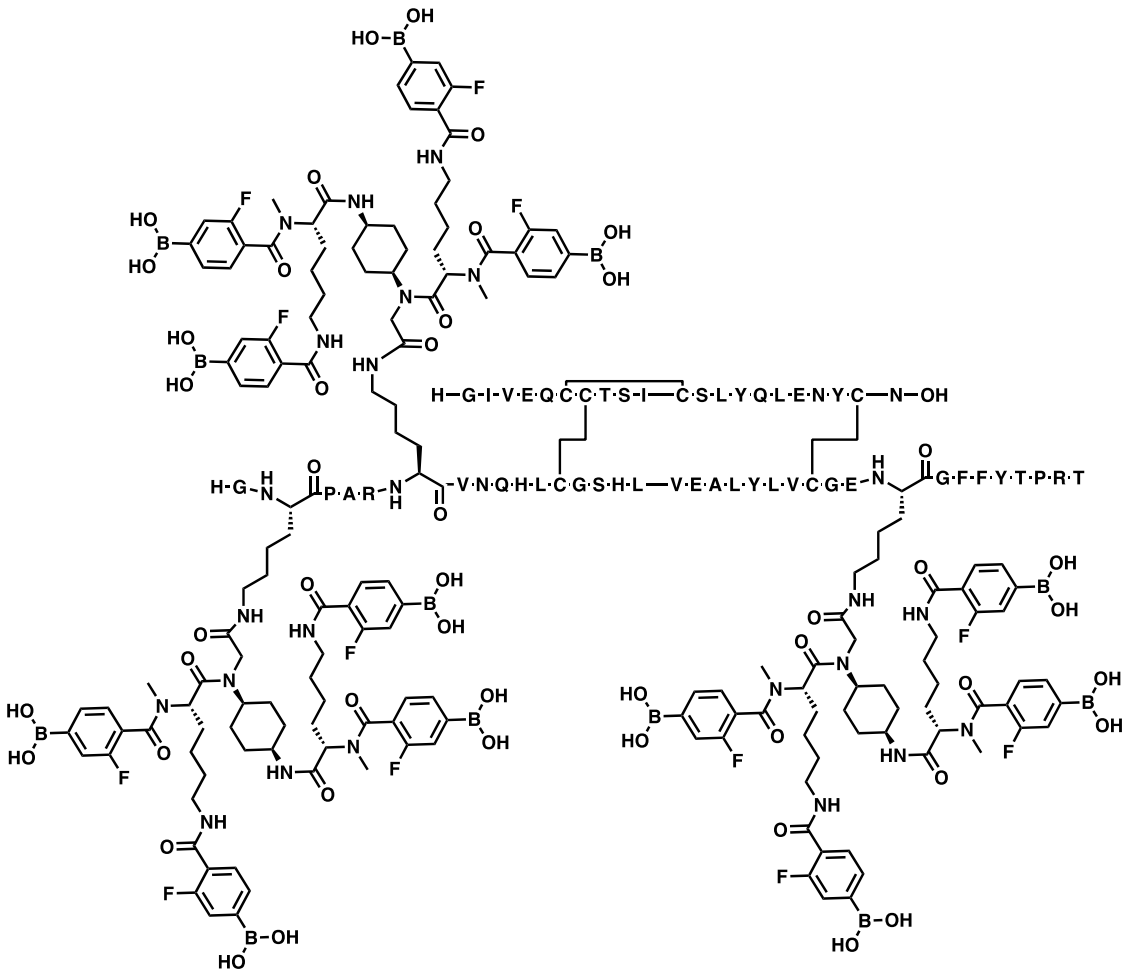
Ejemplo 717:



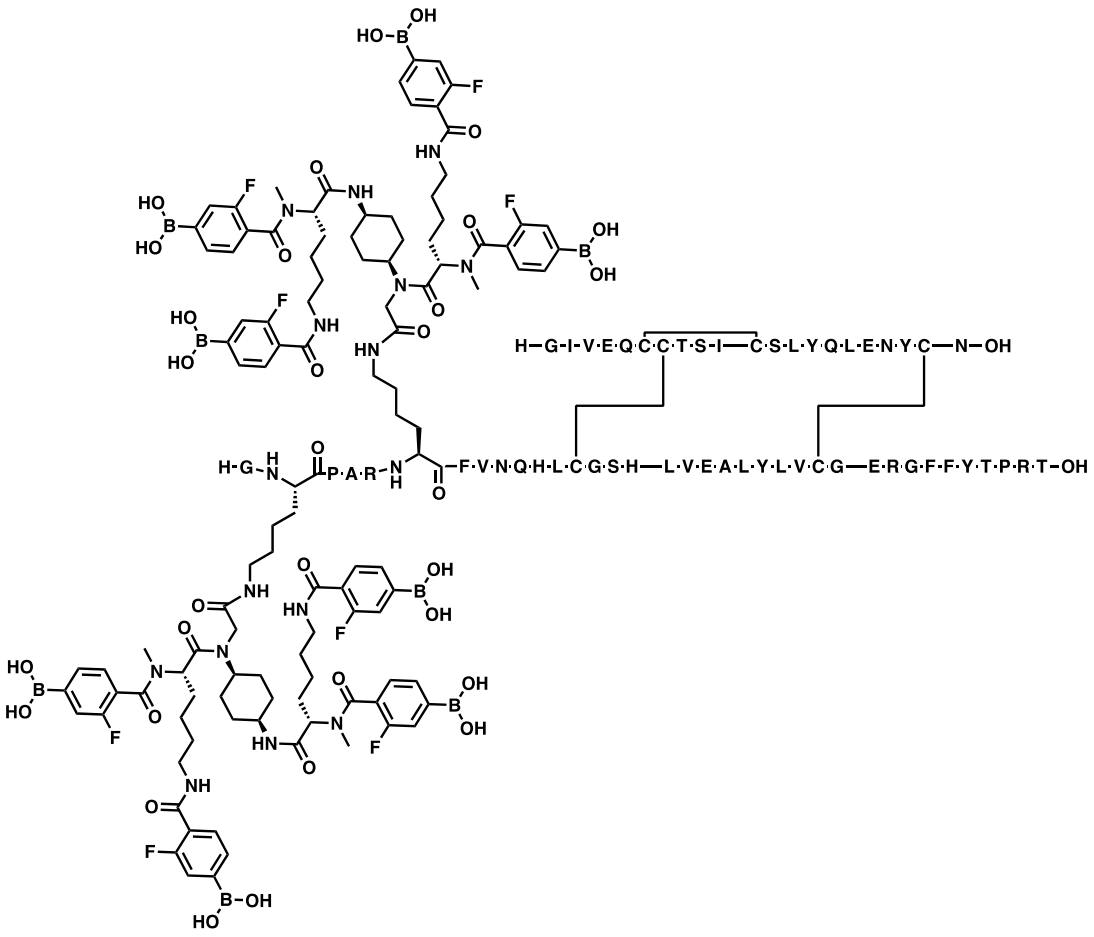
Ejemplo 718:



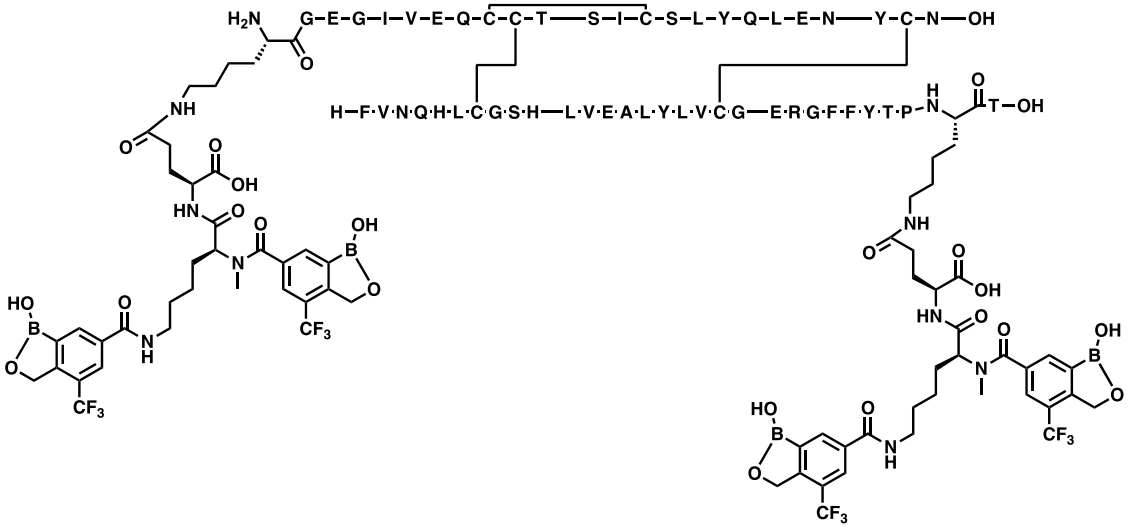
Ejemplo 719:



Ejemplo 720:

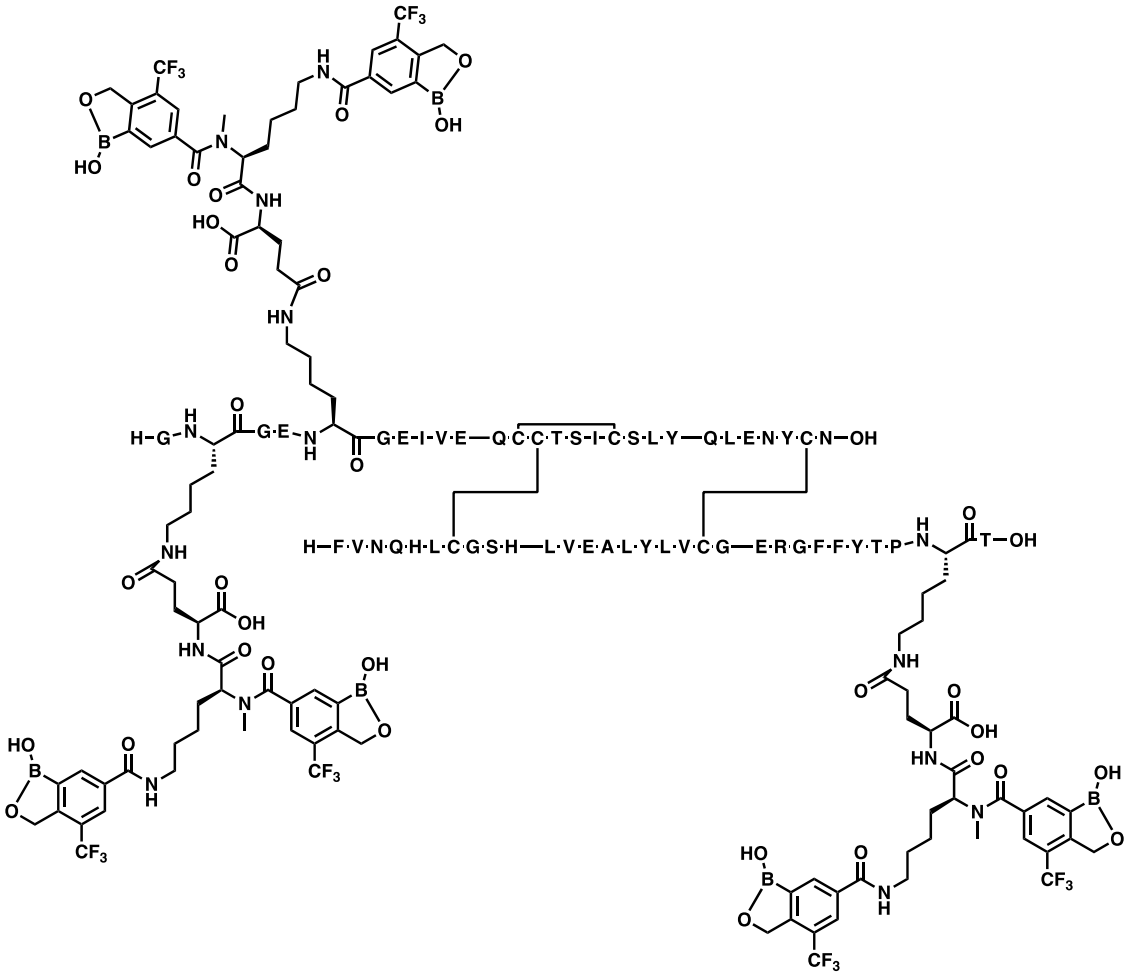


Ejemplo 721:

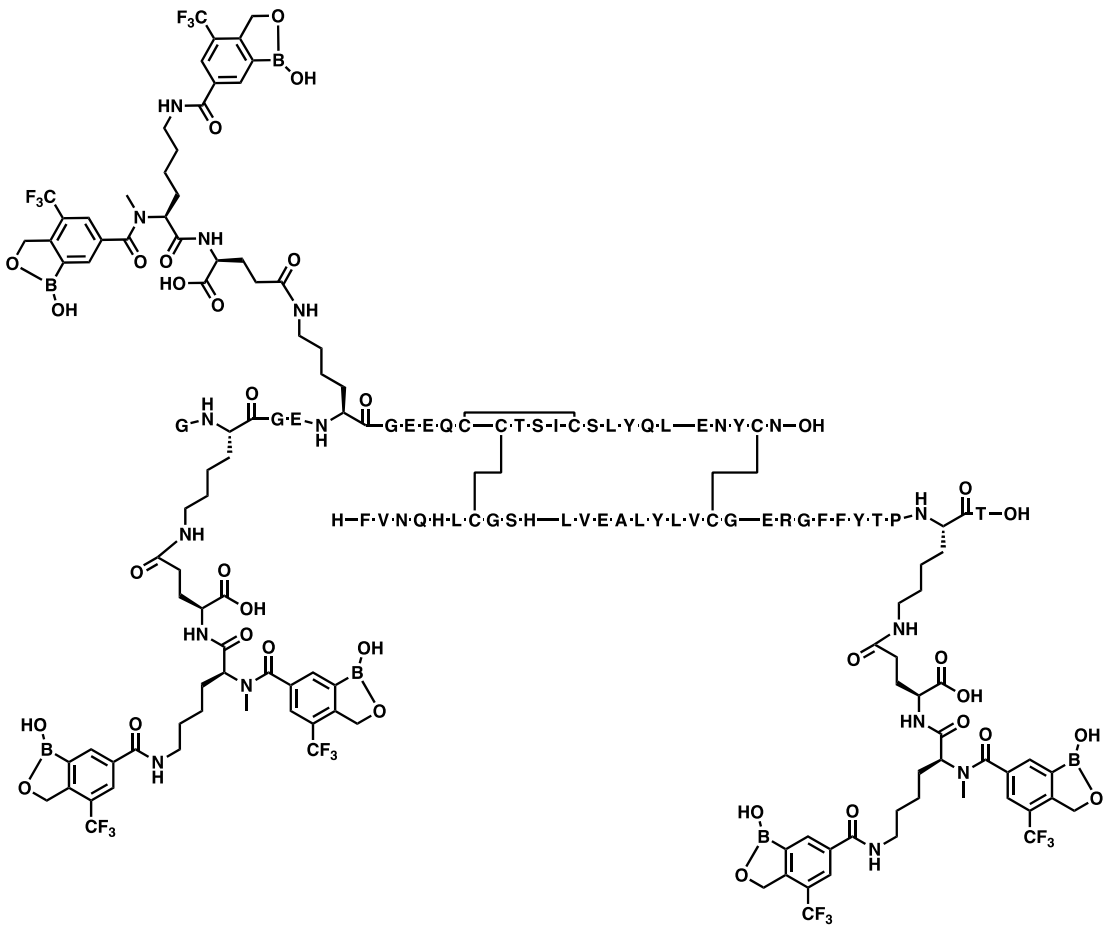


5

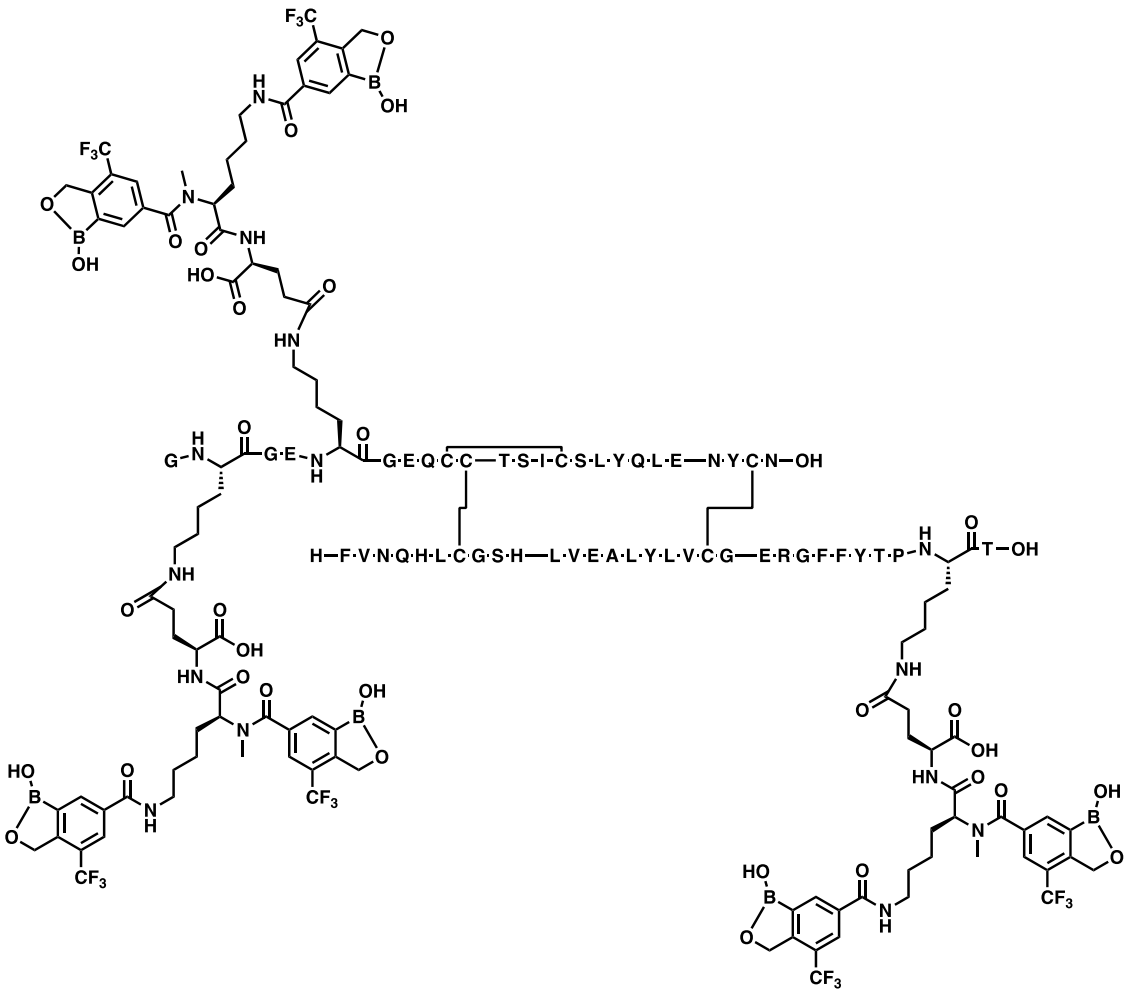
Ejemplo 722:



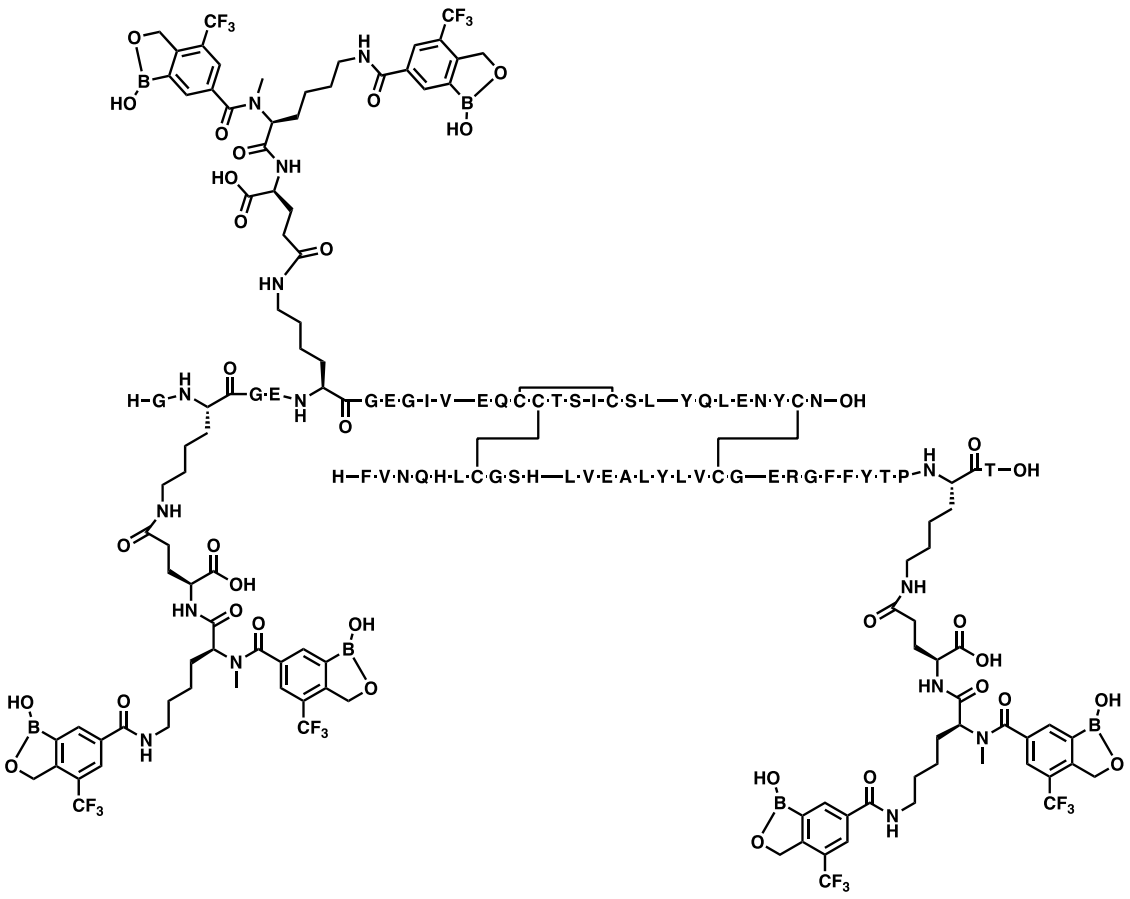
Ejemplo 723:



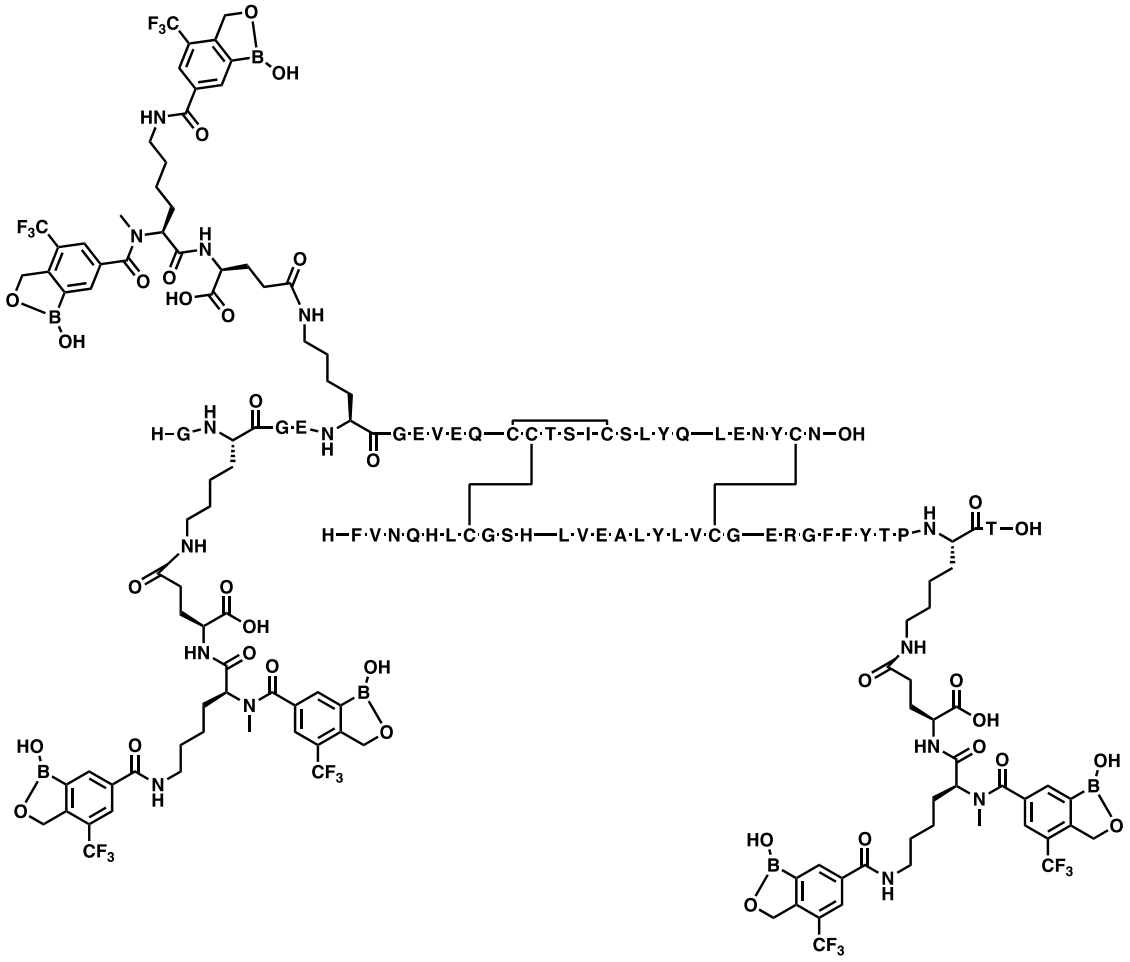
Ejemplo 724:



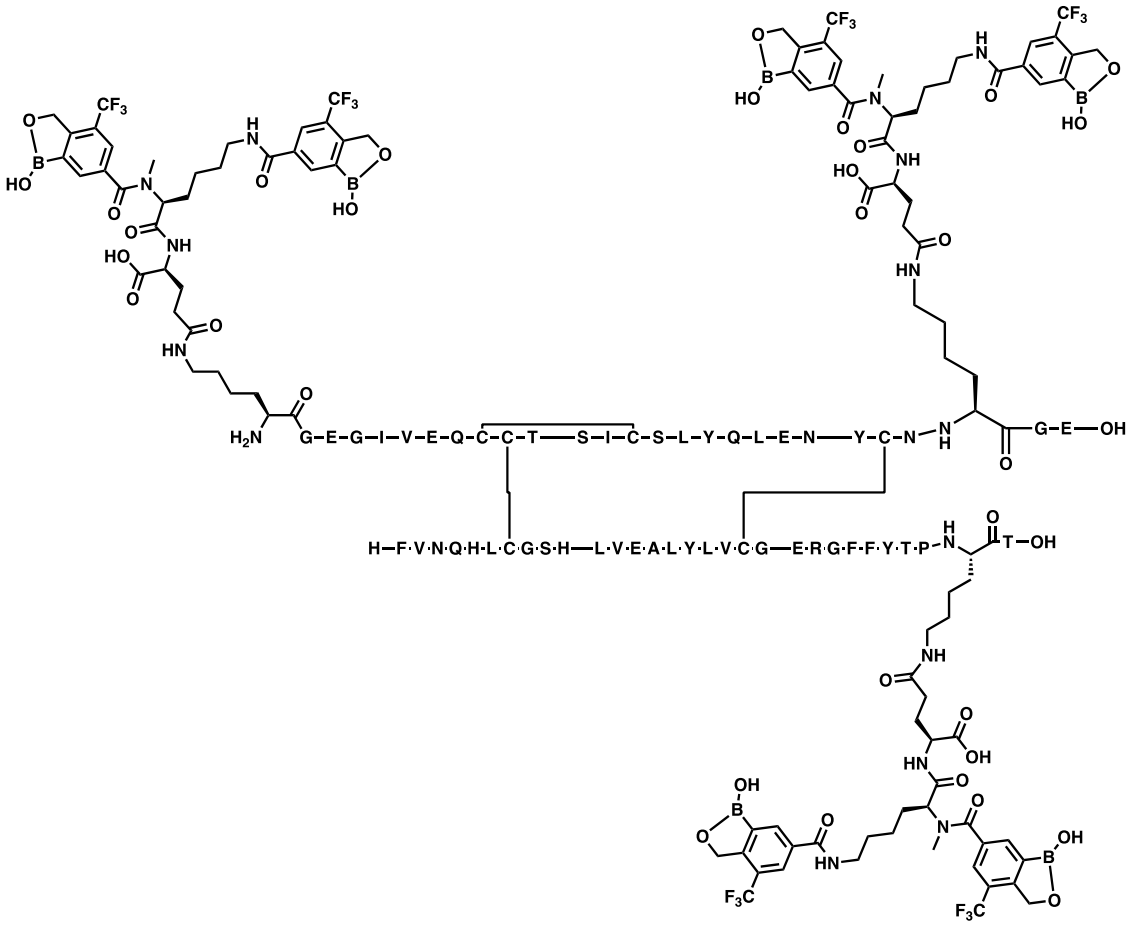
Ejemplo 725:



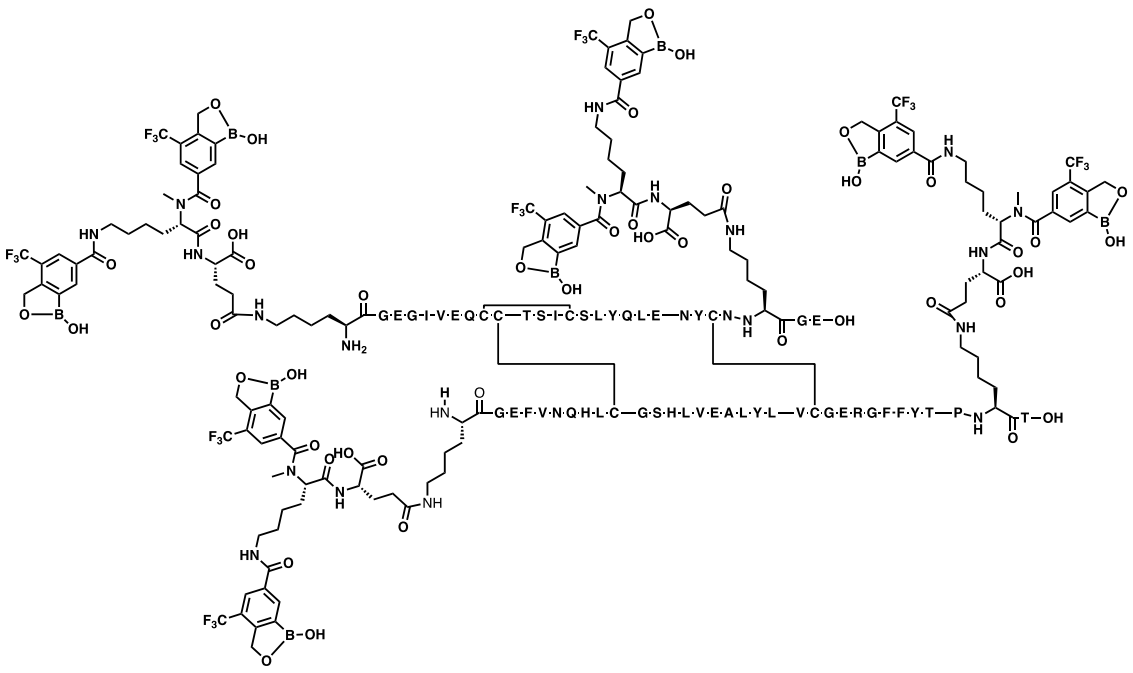
Ejemplo 726:



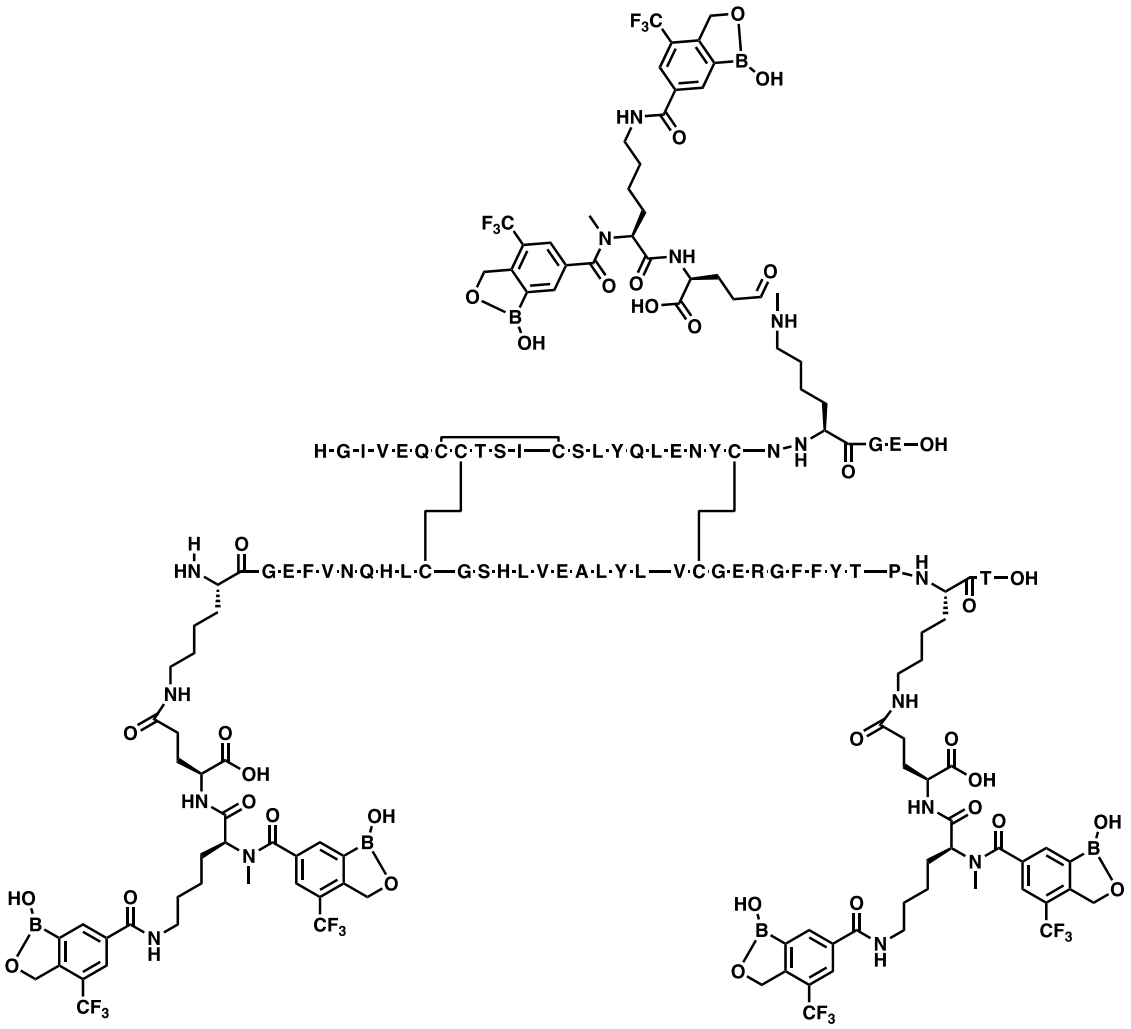
Ejemplo 727:



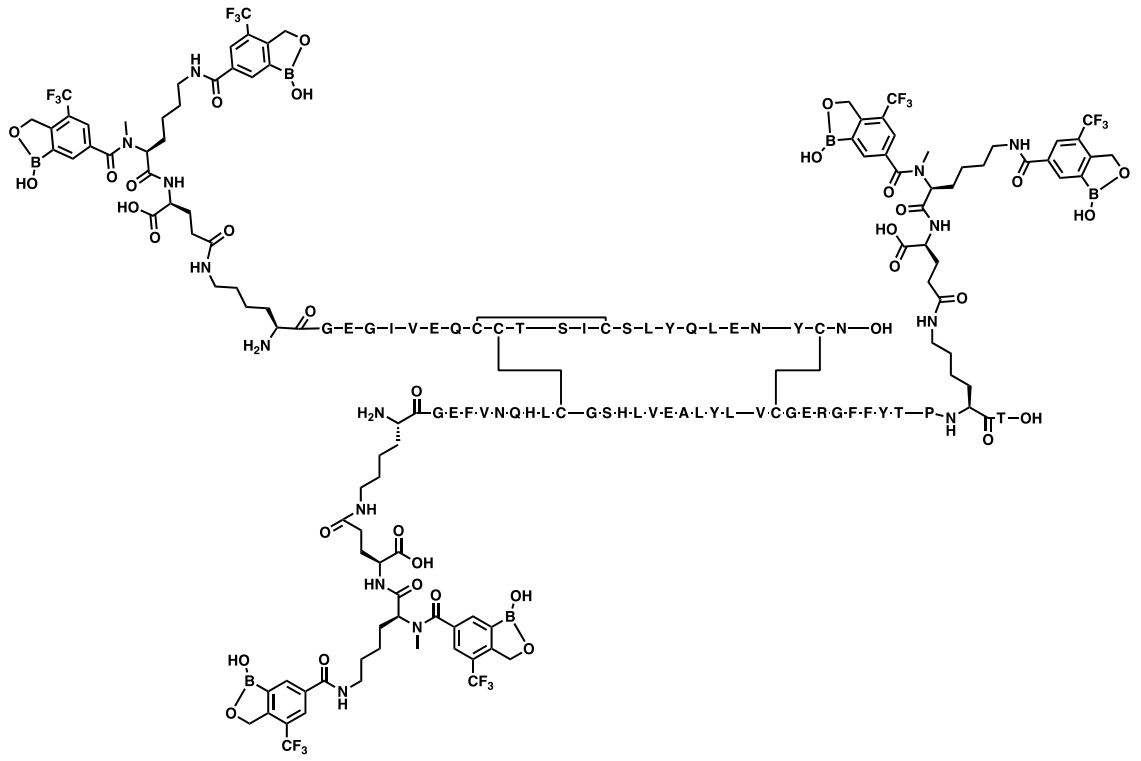
Ejemplo 728:



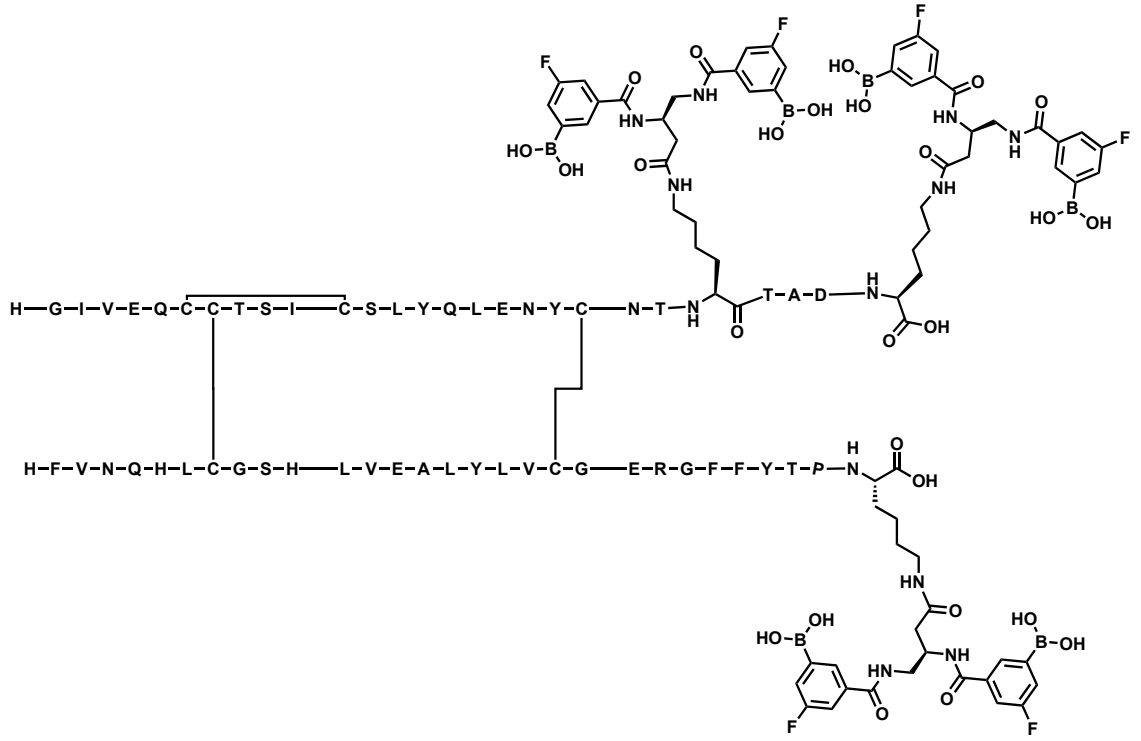
Ejemplo 729:



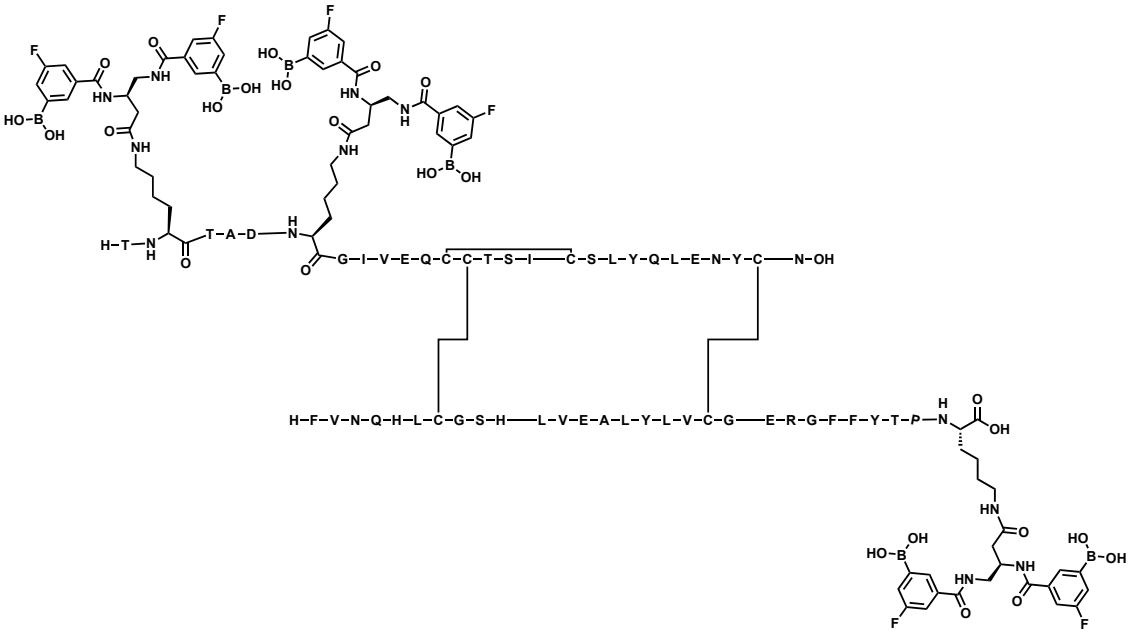
Ejemplo 730:



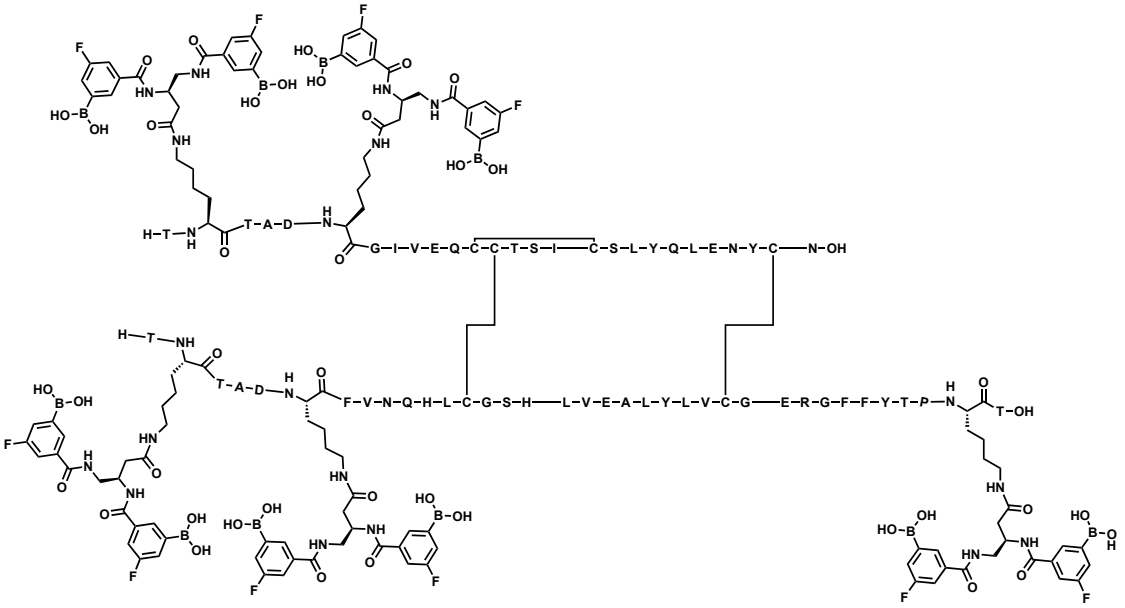
Ejemplo 731:



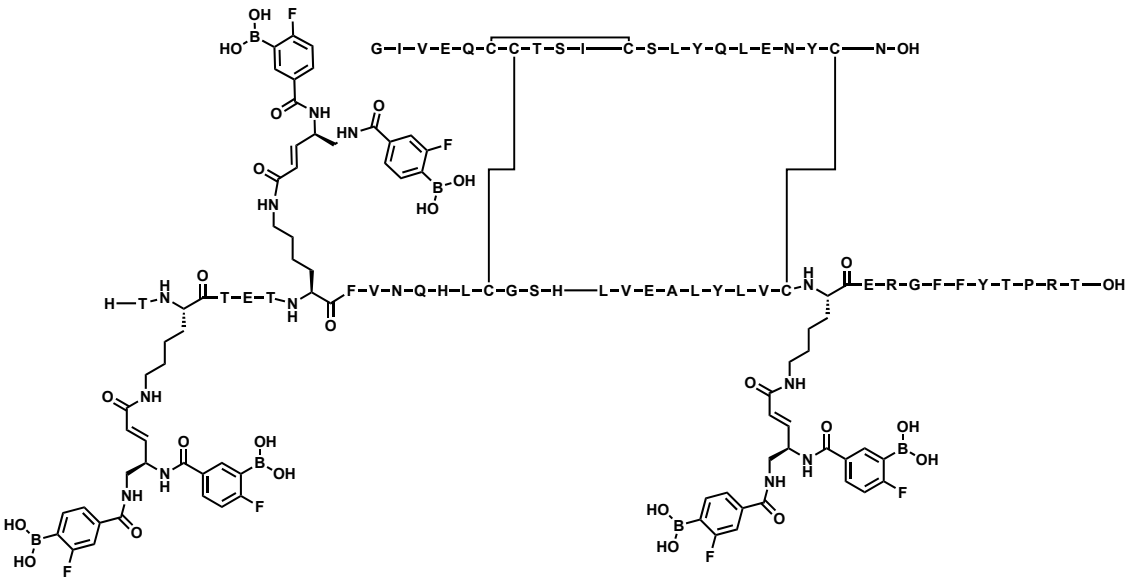
Ejemplo 732:



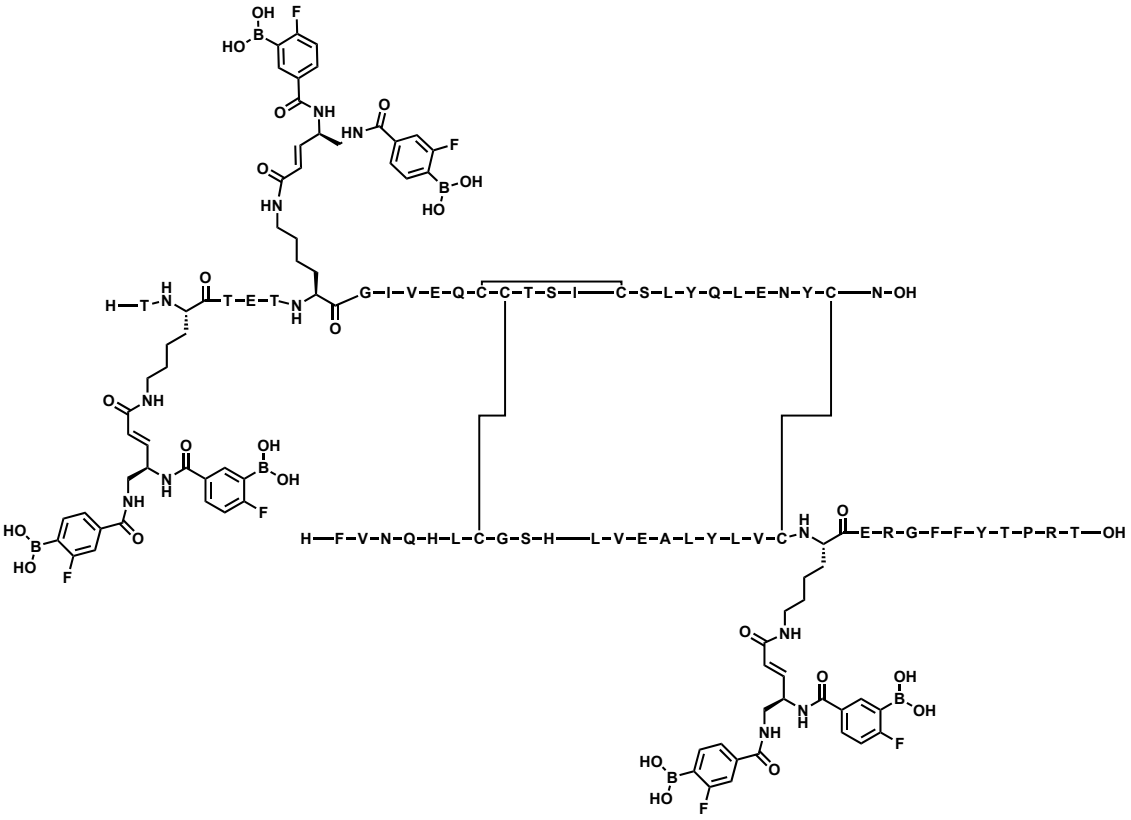
Ejemplo 733:



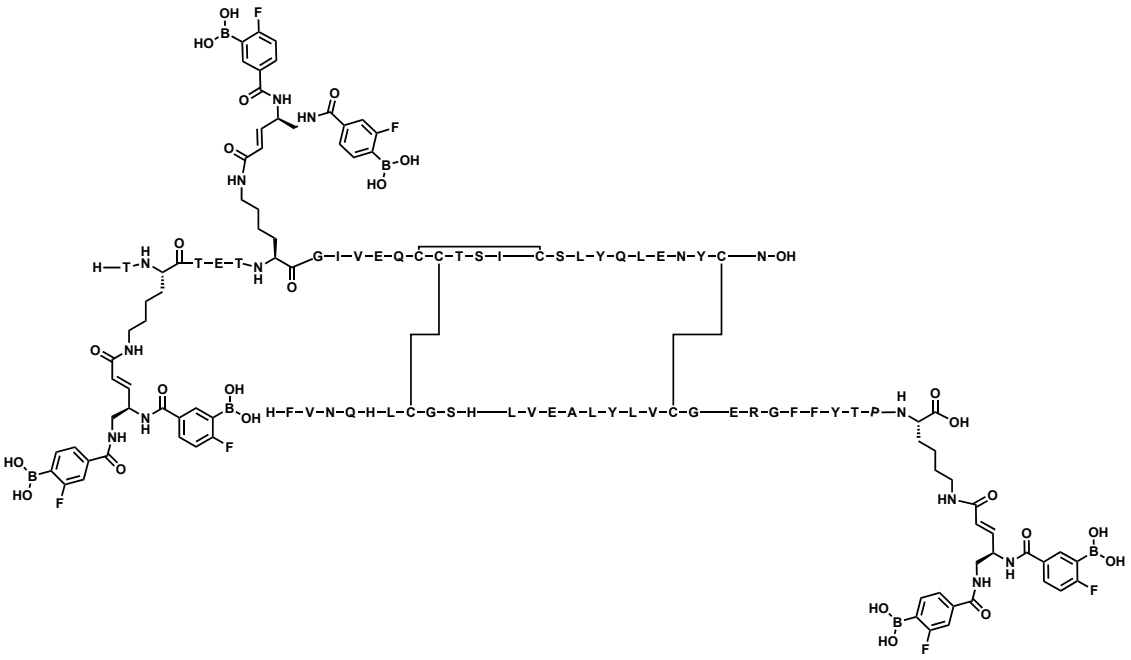
Ejemplo 734:



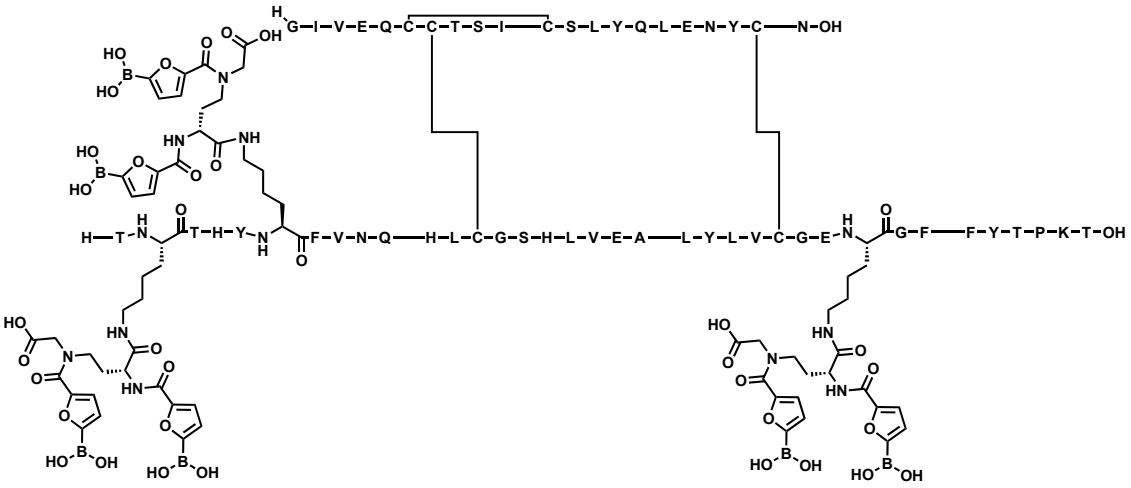
Ejemplo 735:



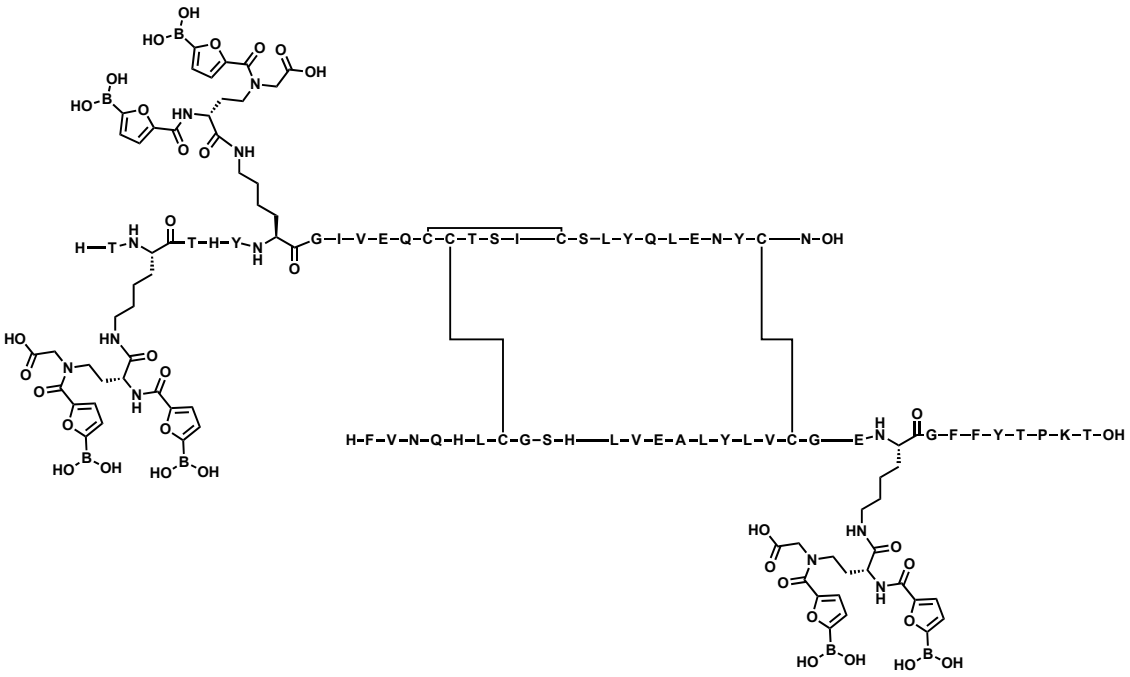
Ejemplo 736:



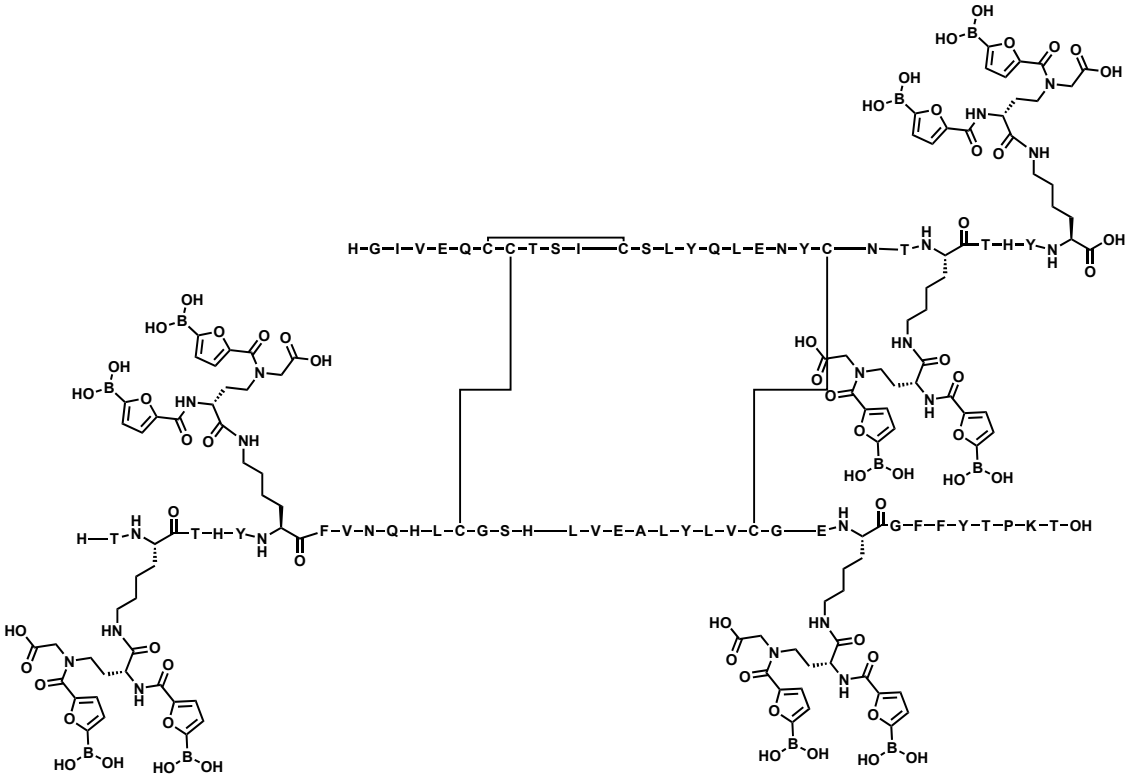
Ejemplo 737:



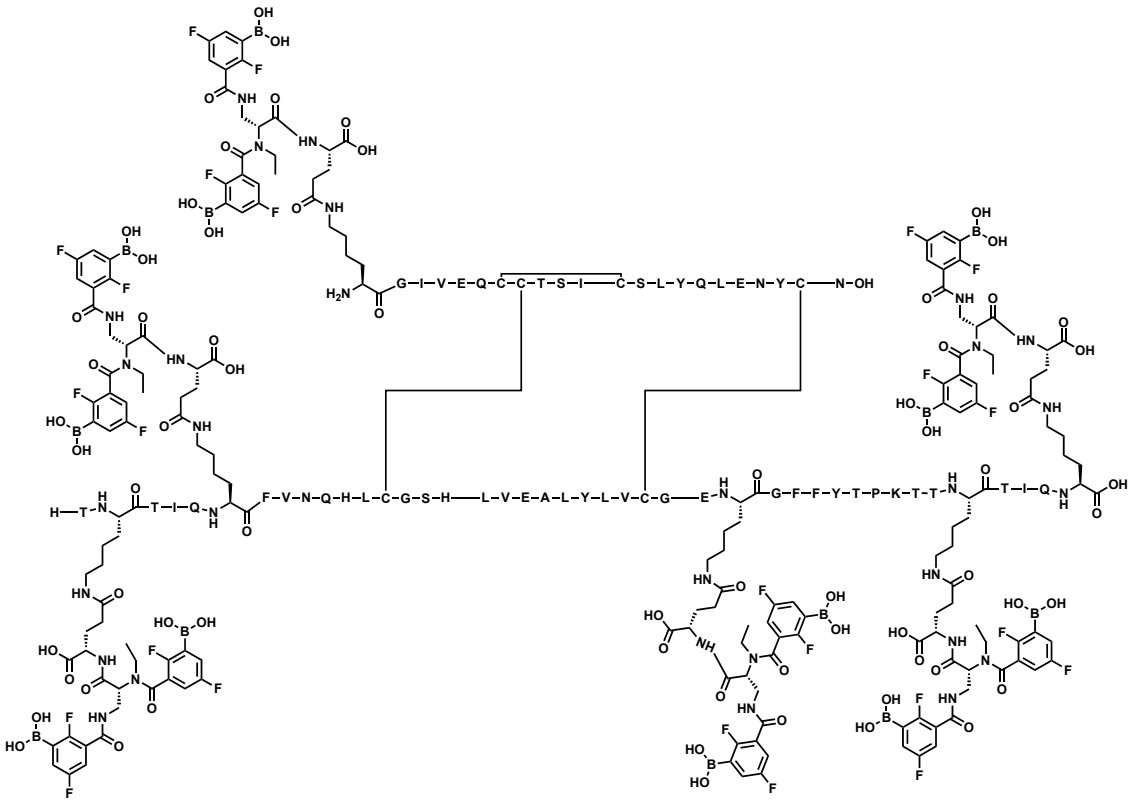
Ejemplo 738:



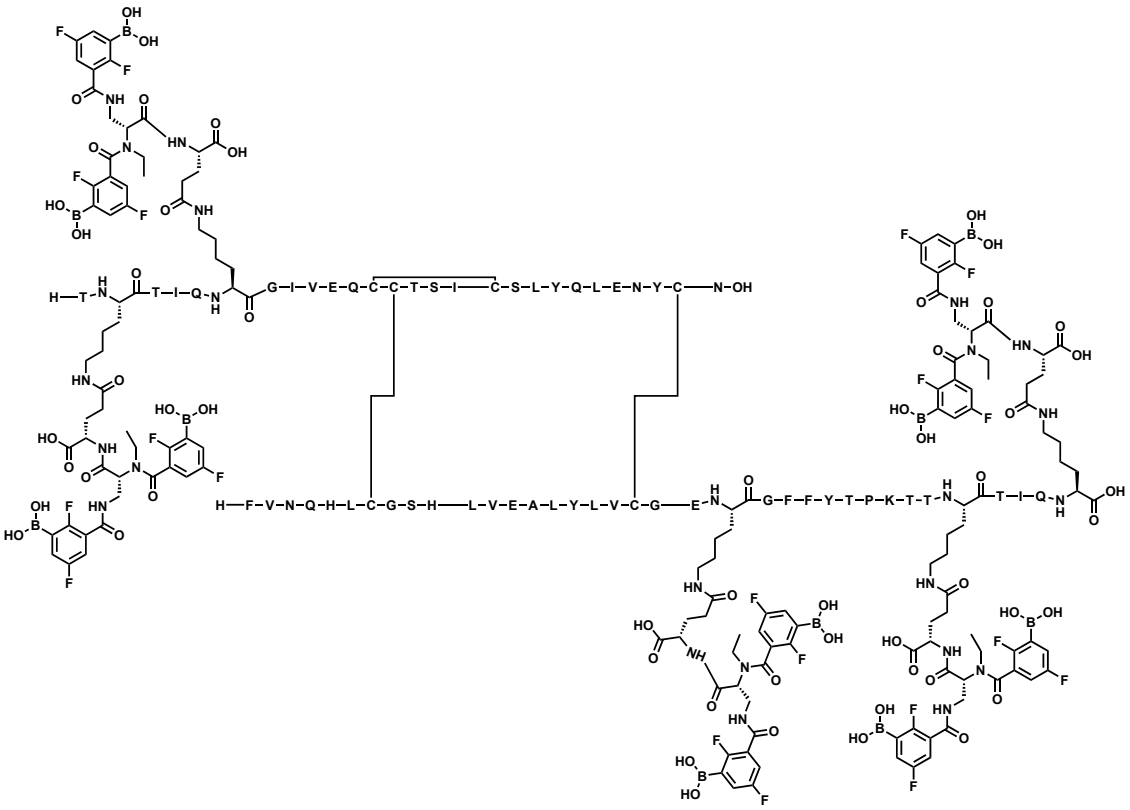
Ejemplo 739:



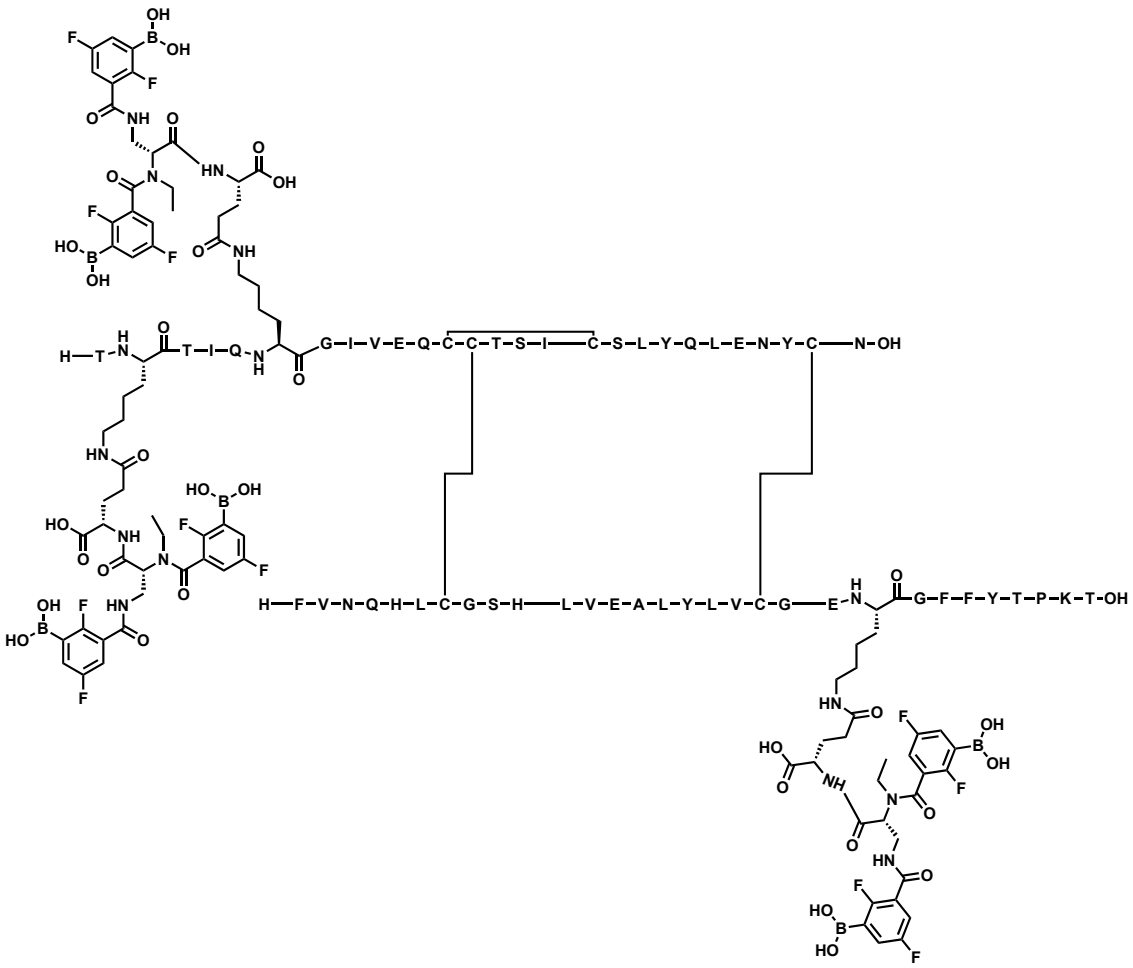
Ejemplo 740:



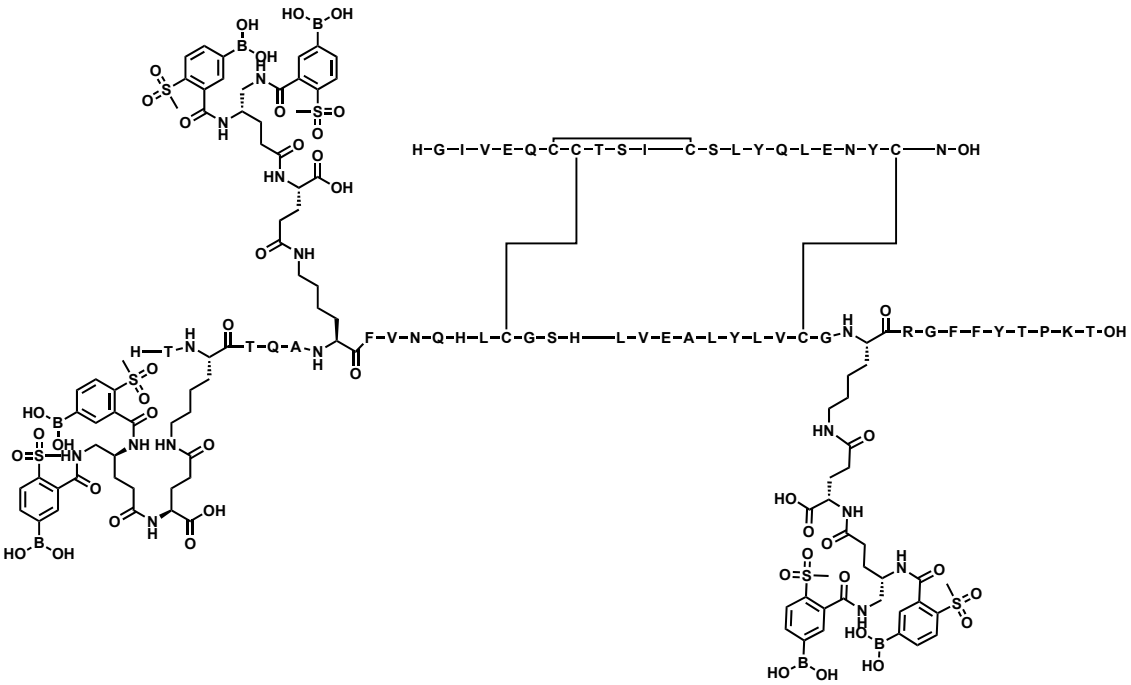
Ejemplo 741:



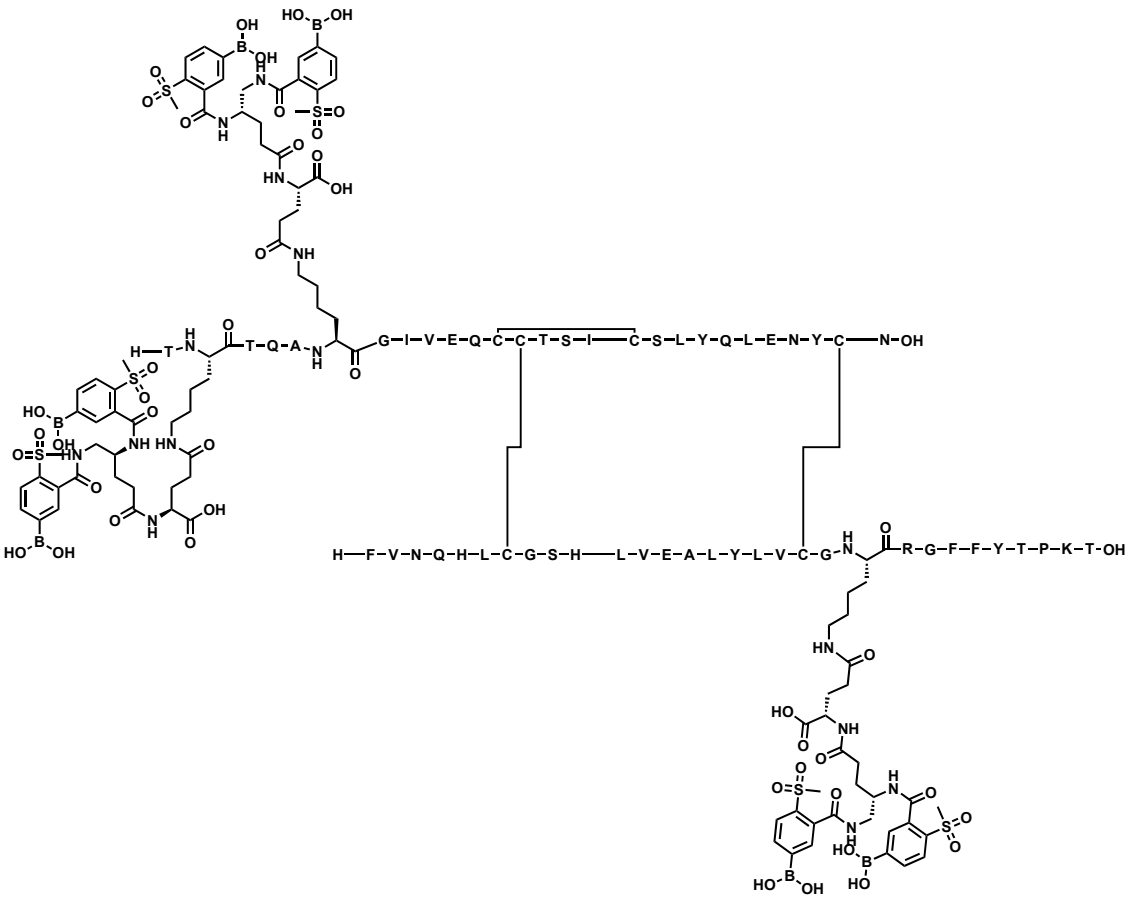
Ejemplo 742:



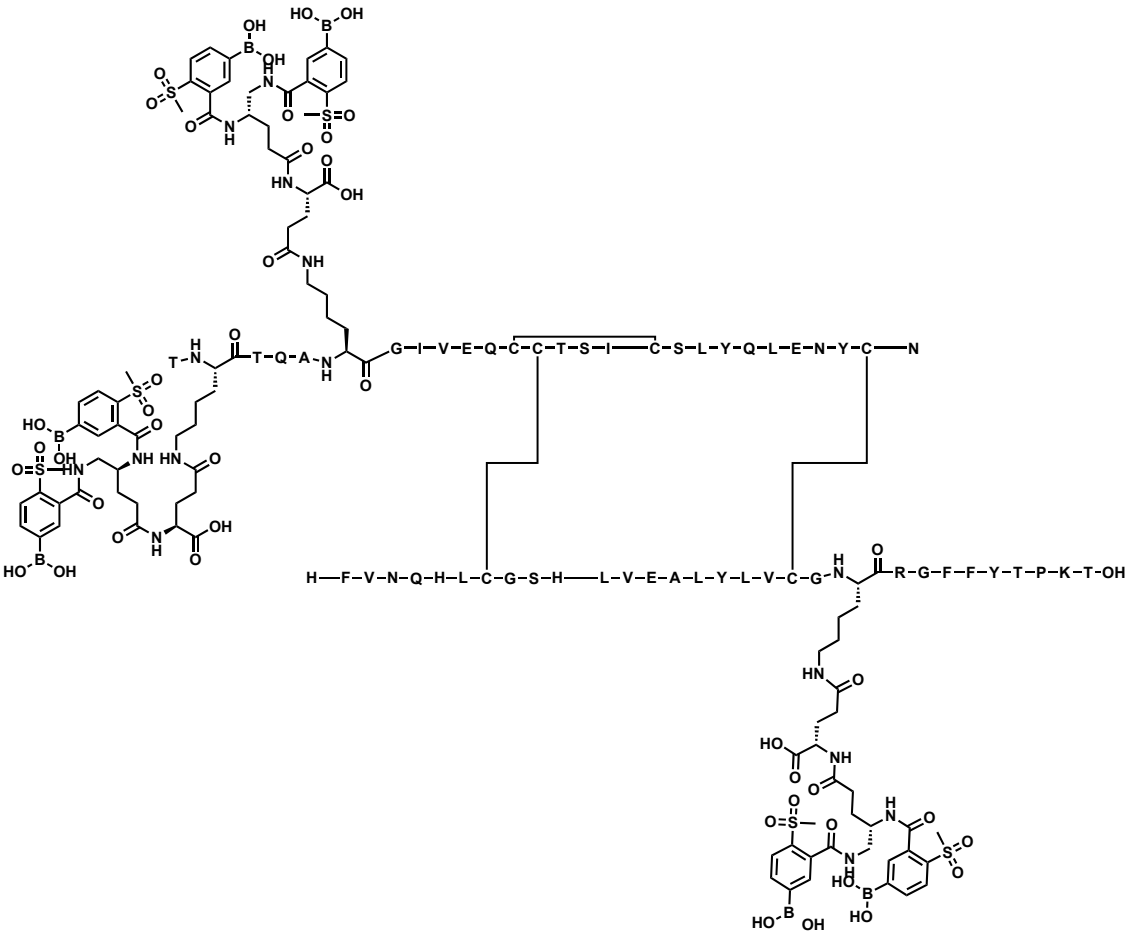
Ejemplo 743:



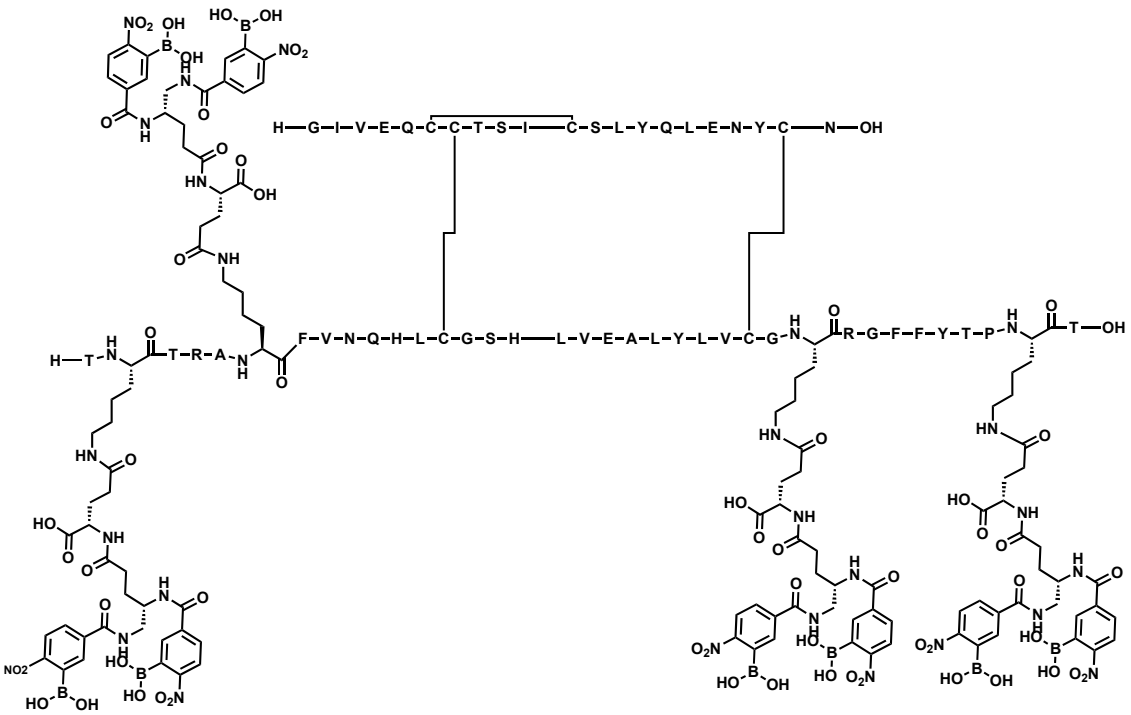
Ejemplo 744:



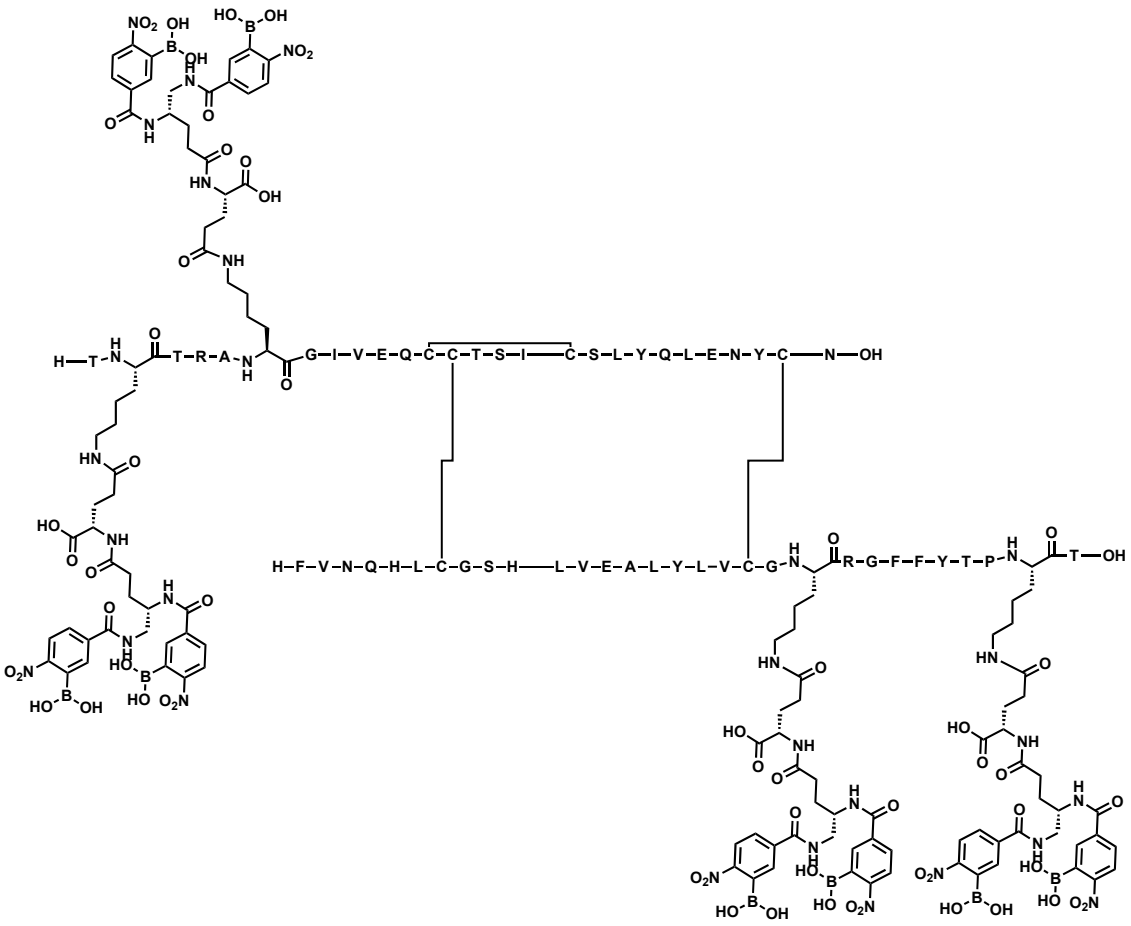
Ejemplo 745:



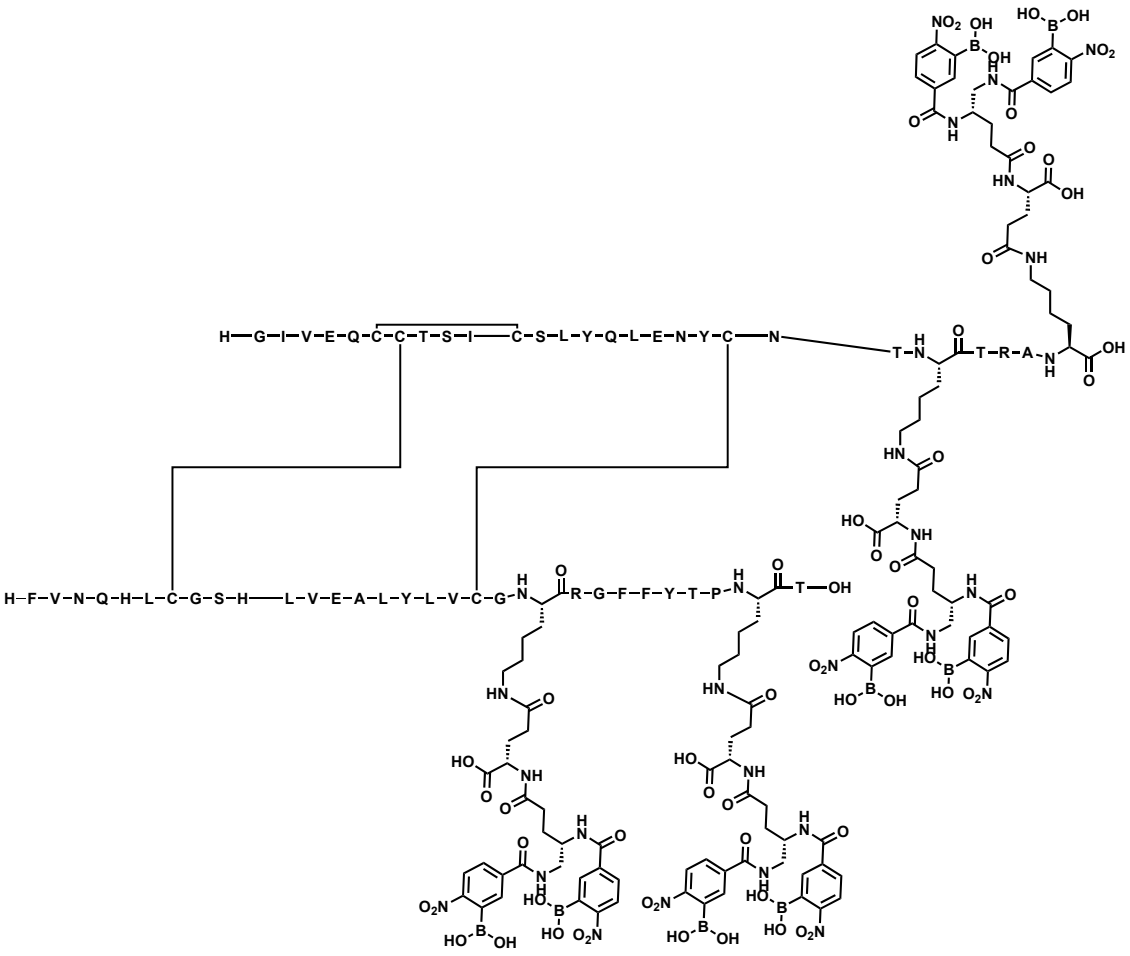
Ejemplo 746:



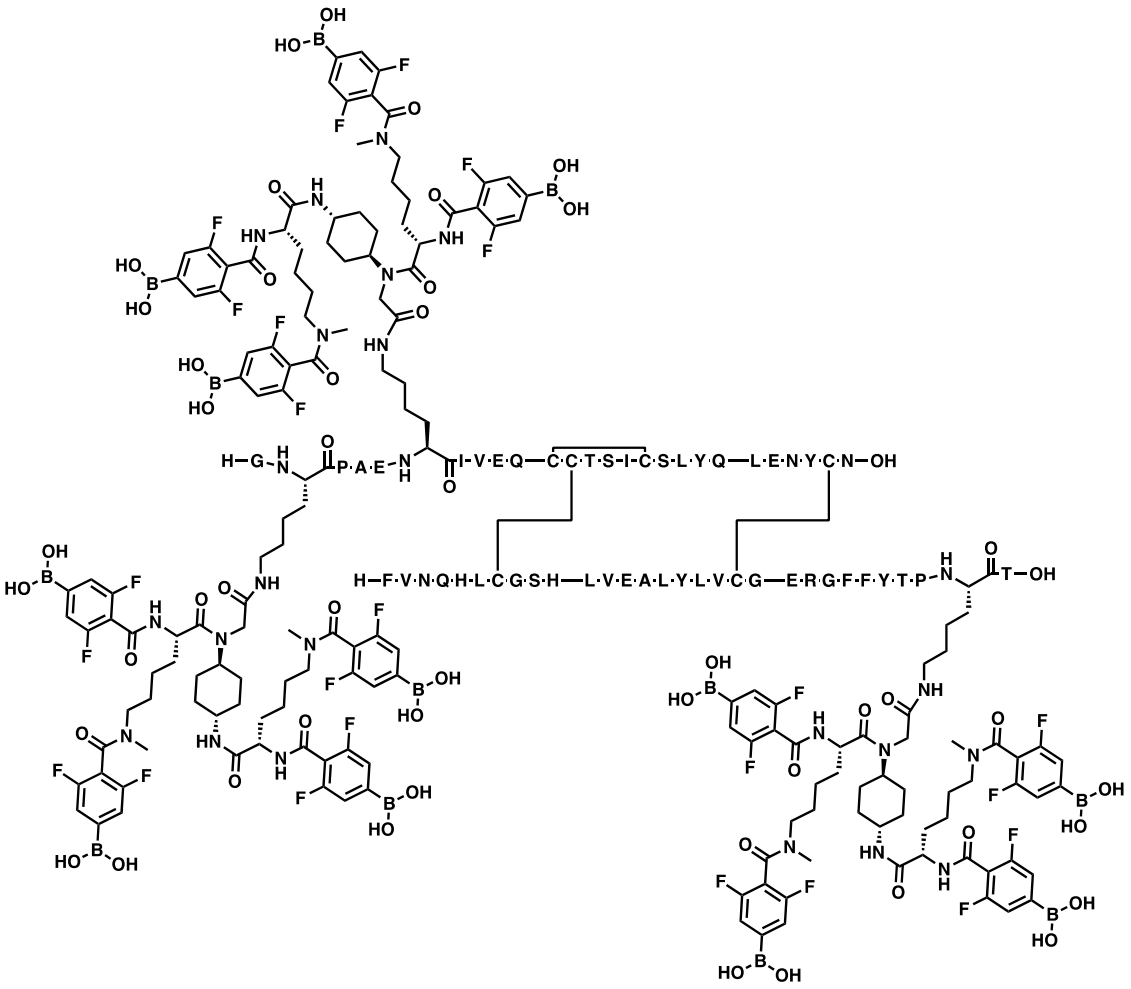
Ejemplo 747:



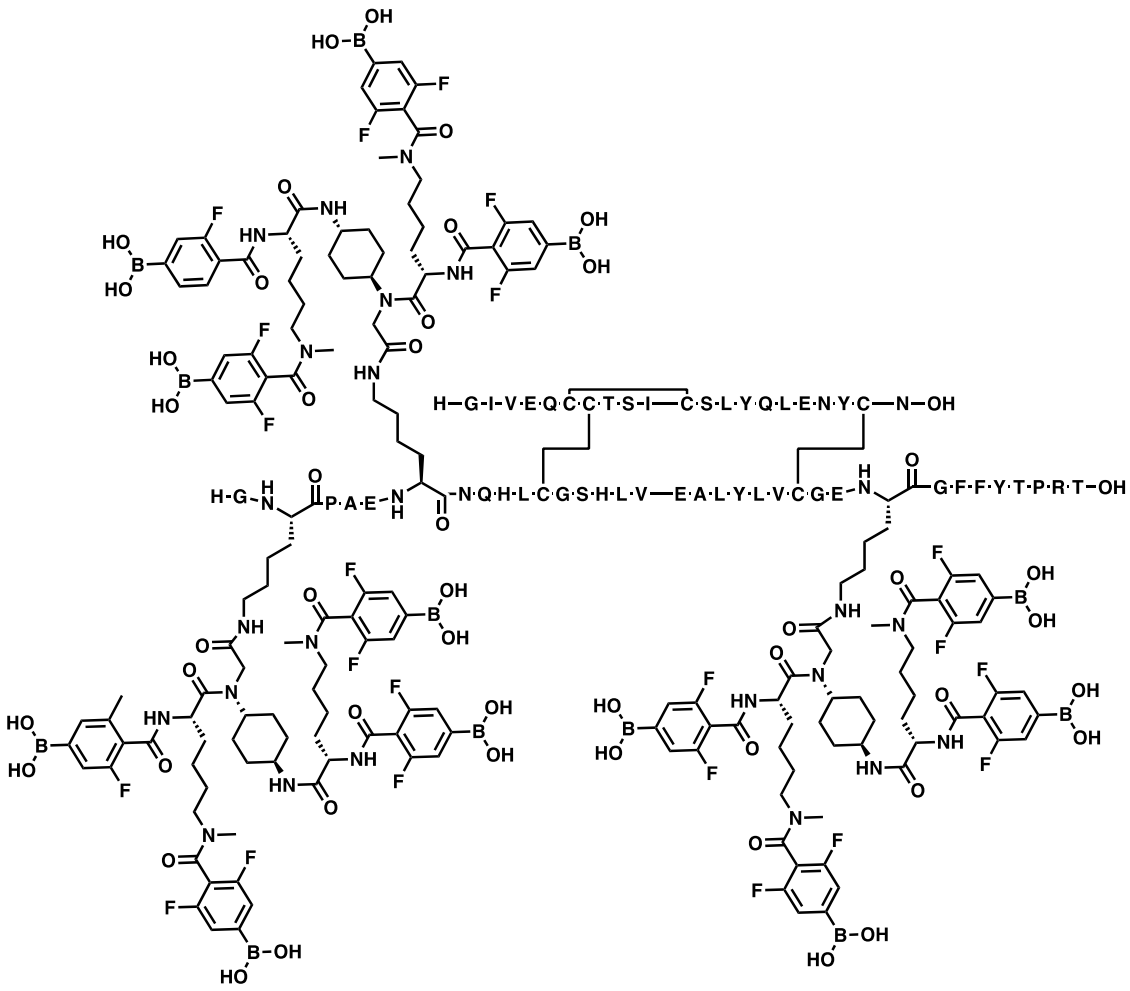
Ejemplo 748:



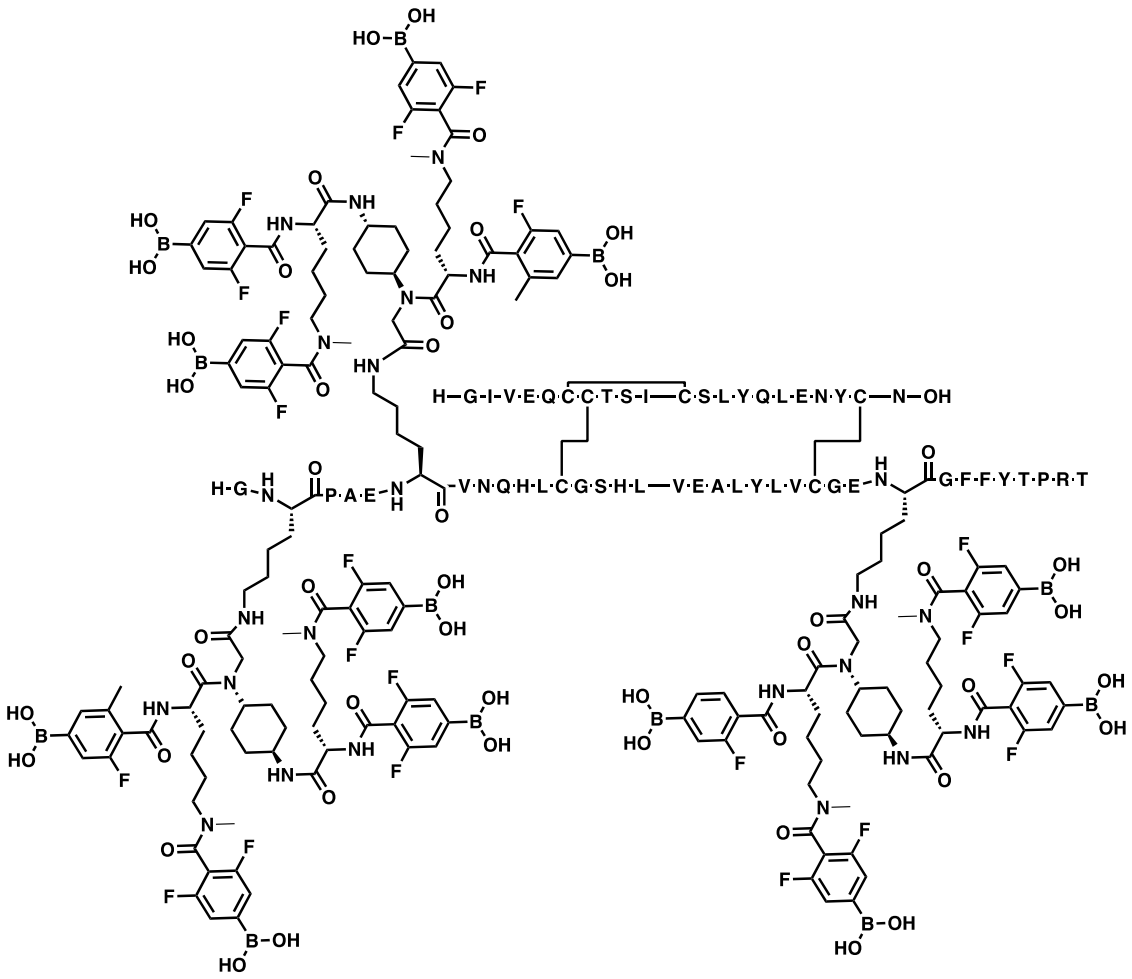
Ejemplo 749:



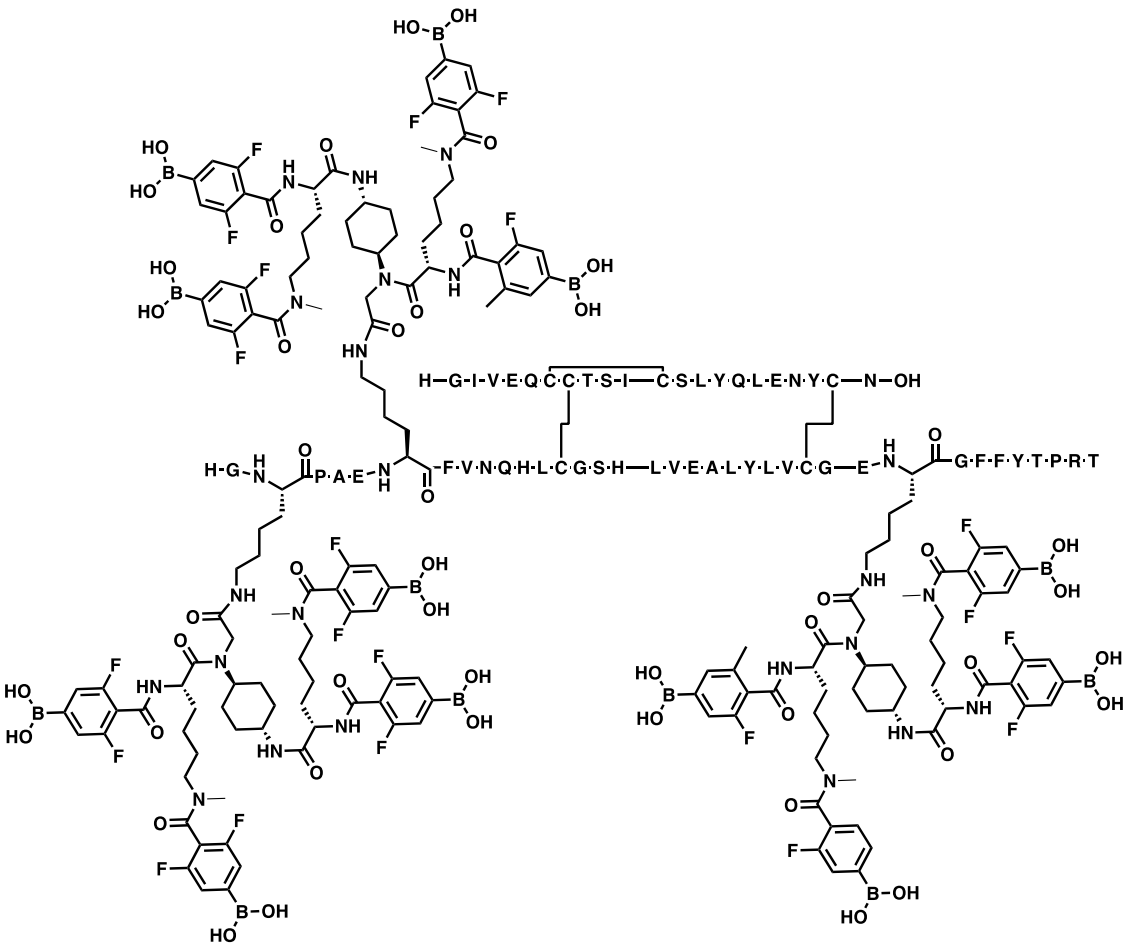
Ejemplo 750:



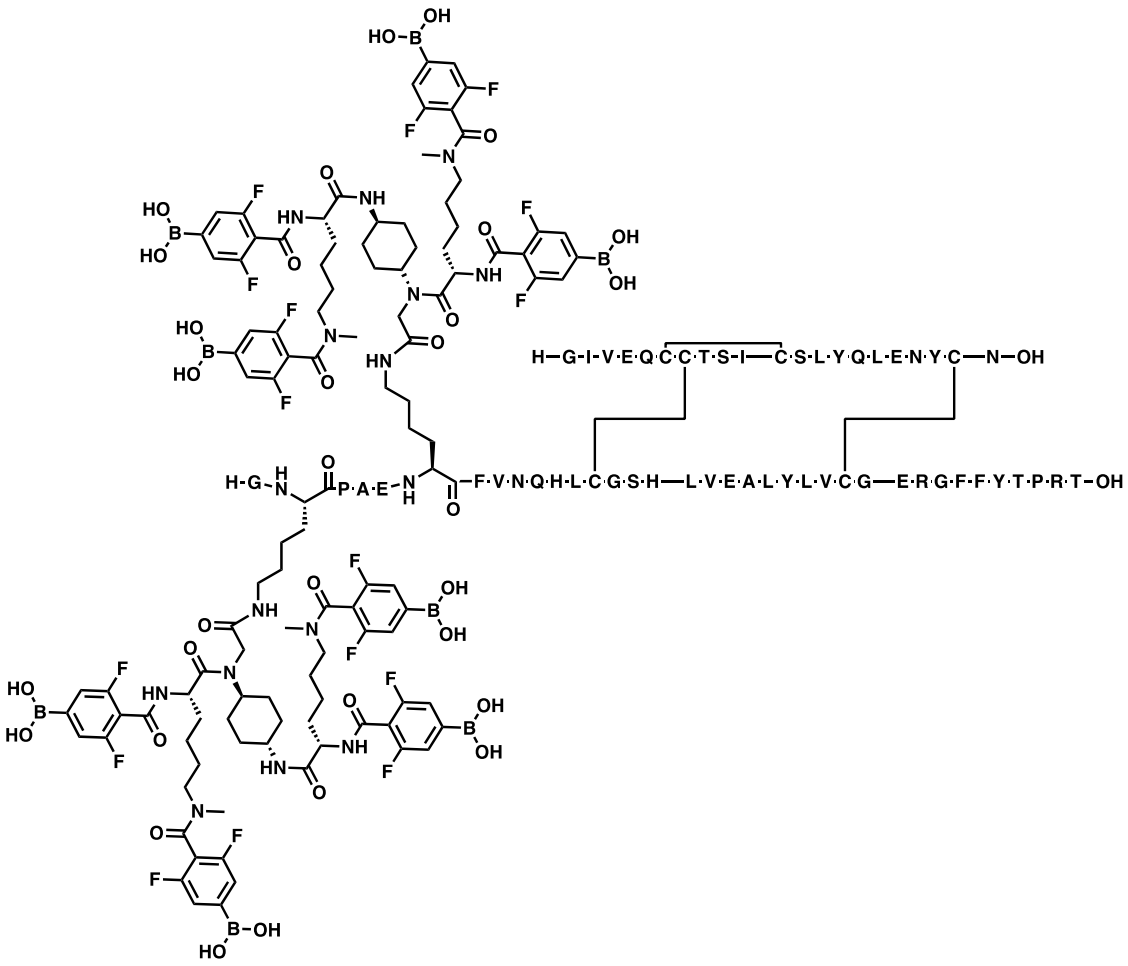
Ejemplo 751:



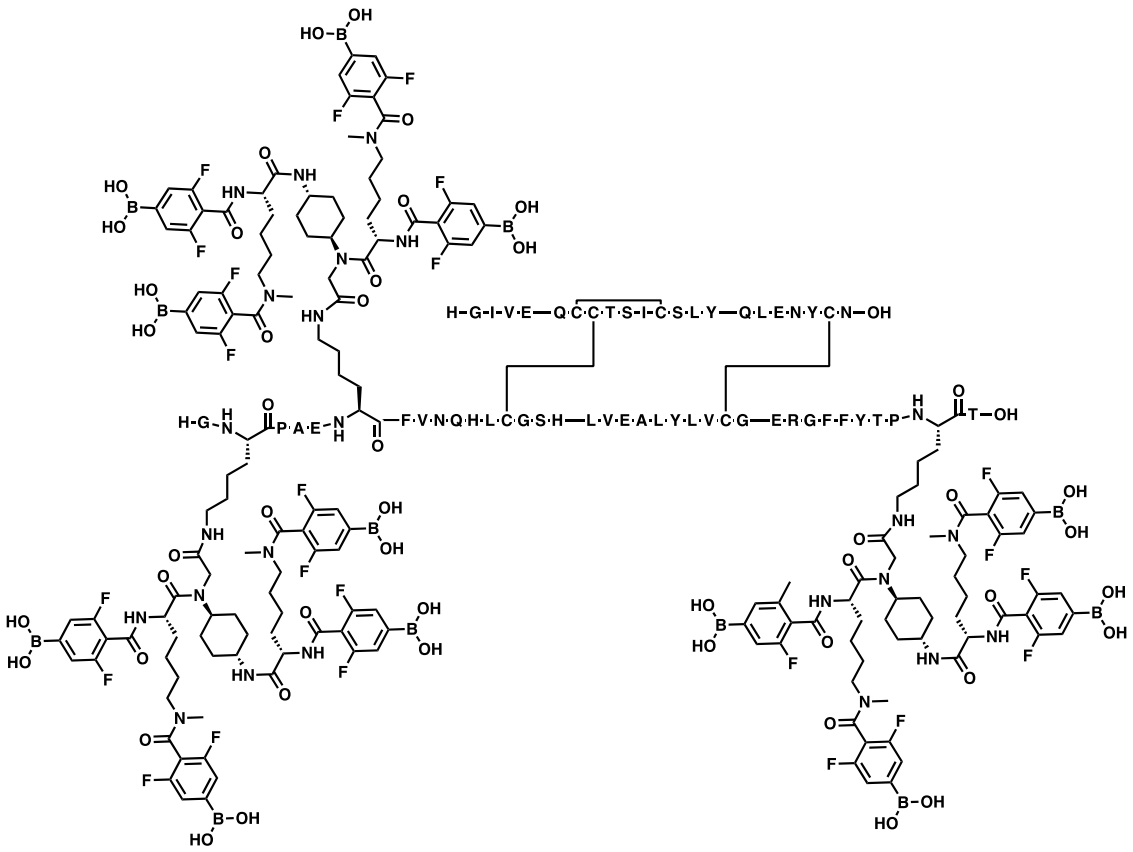
Ejemplo 752:


H-G-I-V-E-Q-C-C-T-S-I—C-S-L-Y-Q-L-E-N-Y-C—N—OH
H-G-P-A-E-F-V-N-Q-H-L-C-G-S-H—L-V-E-A-L-Y-L-V-C-G—E-G-F-F-Y-T-P-R-T

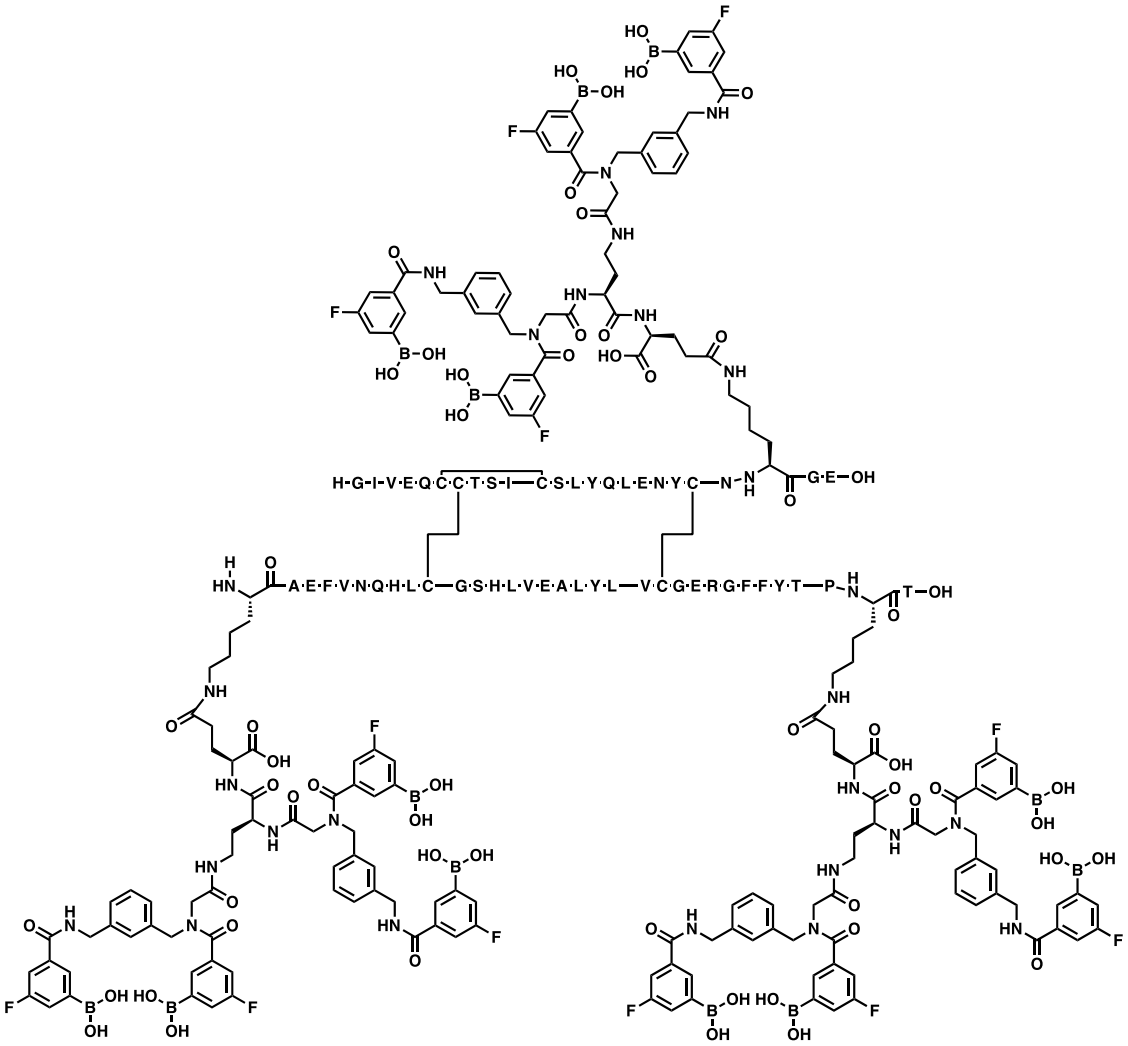
Ejemplo 753:


H-G-I-V-E-Q-C-C-T-S-I-C-S-L-Y-Q-L-E-N-Y-C-N-OH
H-G-P-A-E-F-V-N-Q-H-L-C-G-S-H-L-V-E-A-L-Y-L-V-C-G-E-R-G-F-F-Y-T-P-R-T-OH

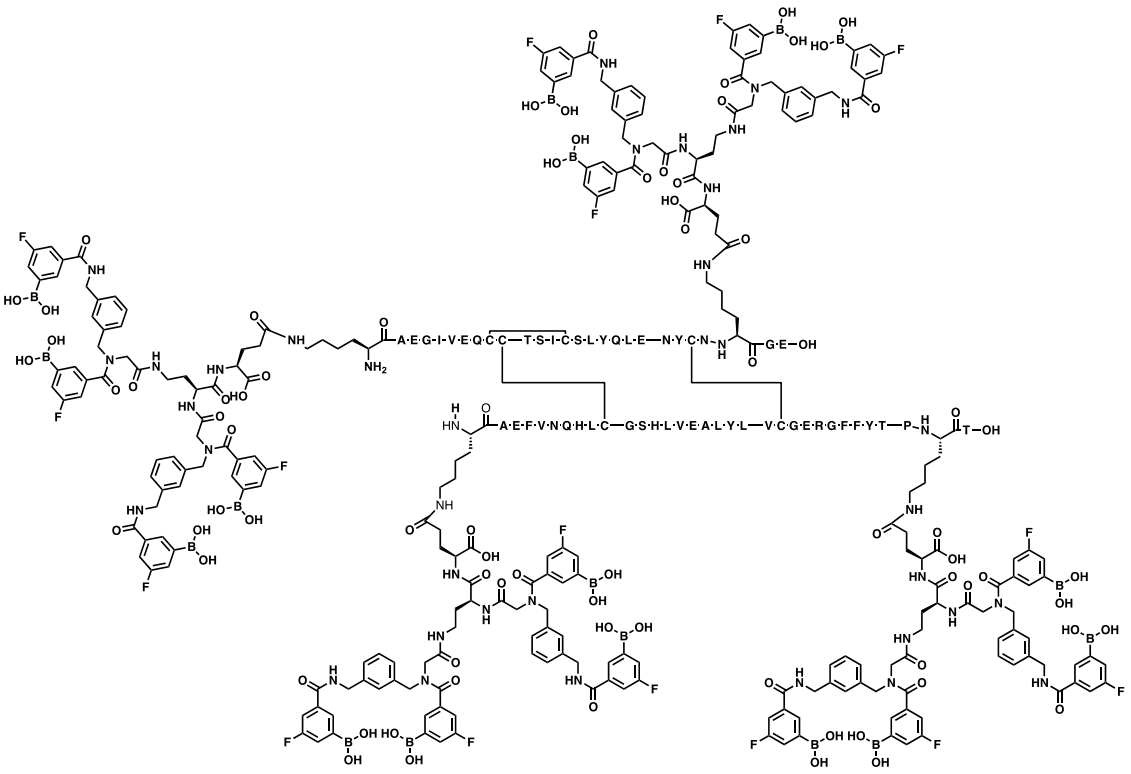
Ejemplo 754:



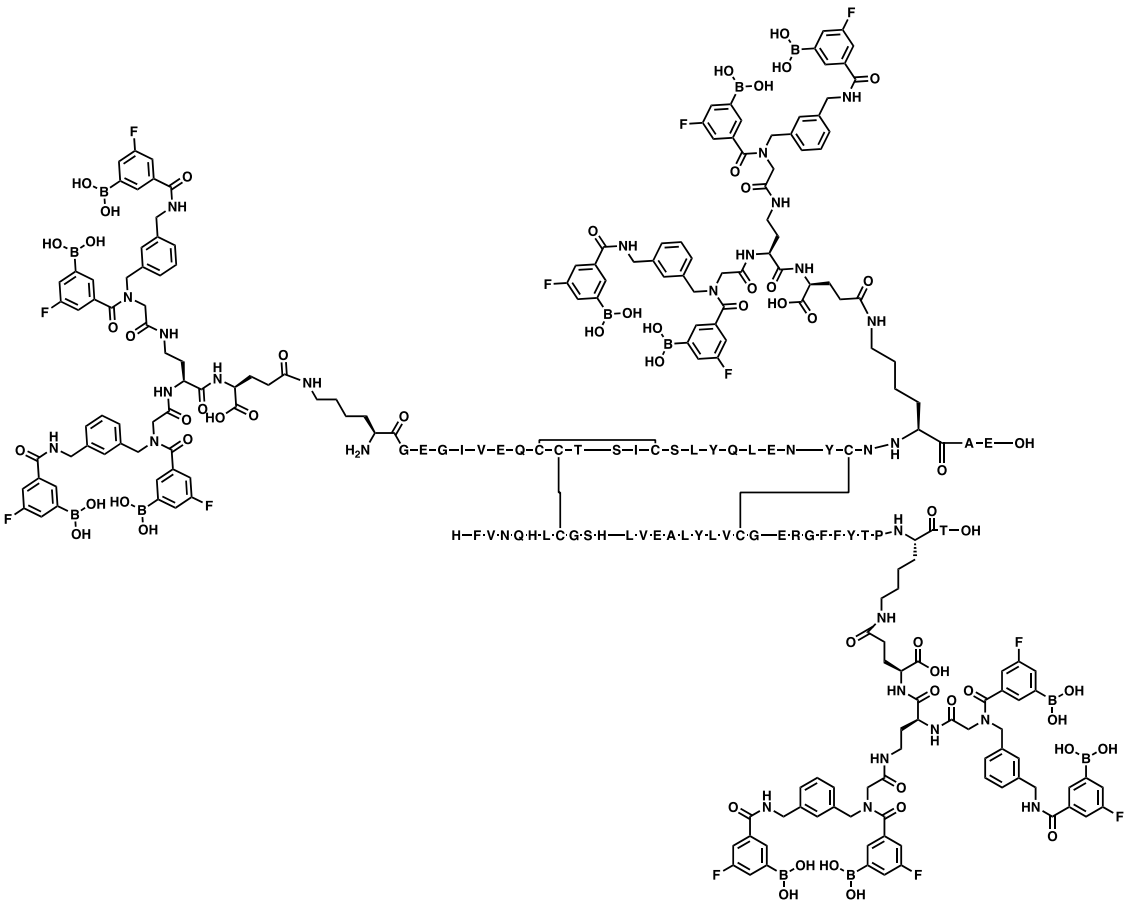
Ejemplo 755:



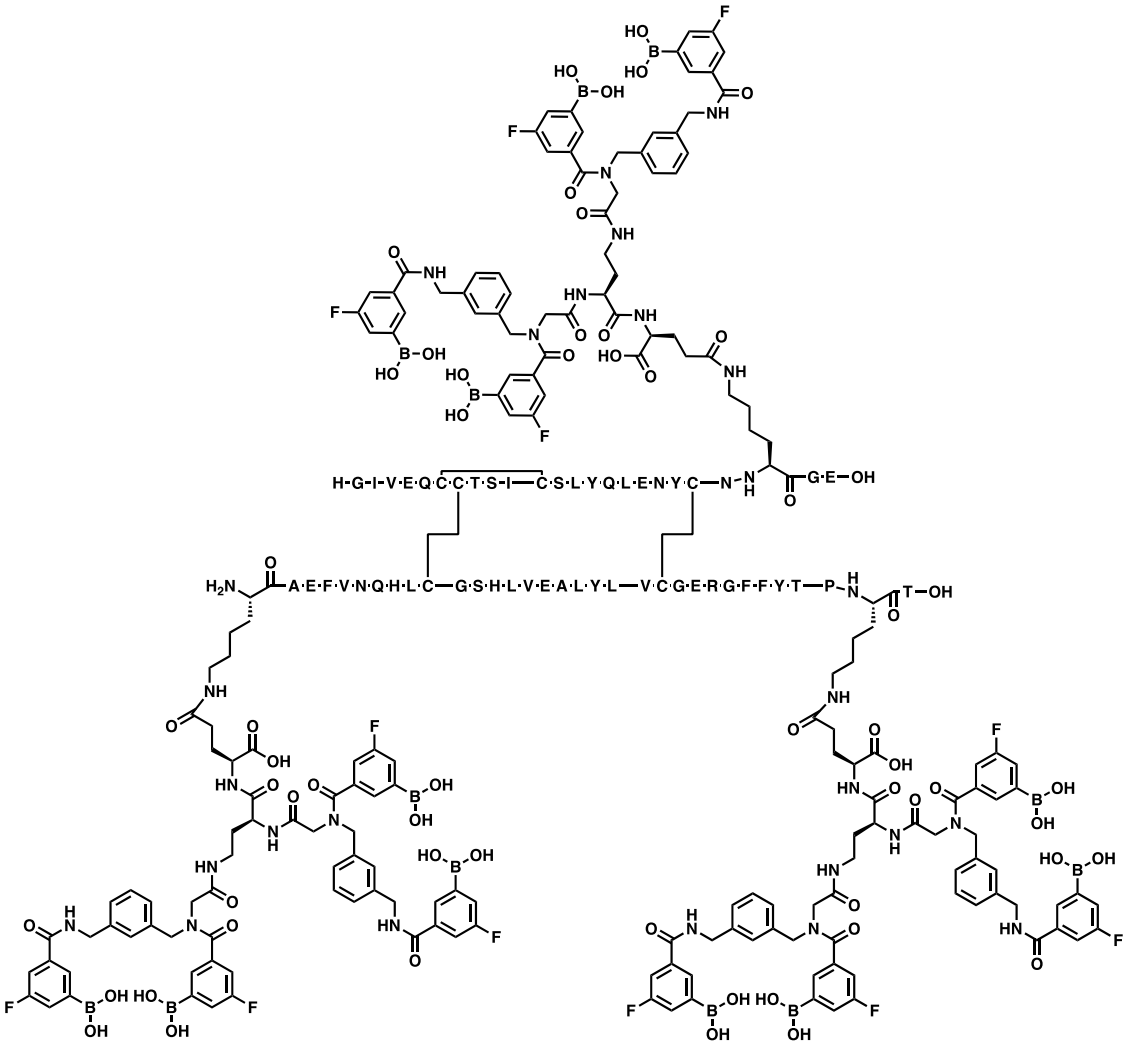
Ejemplo 756:



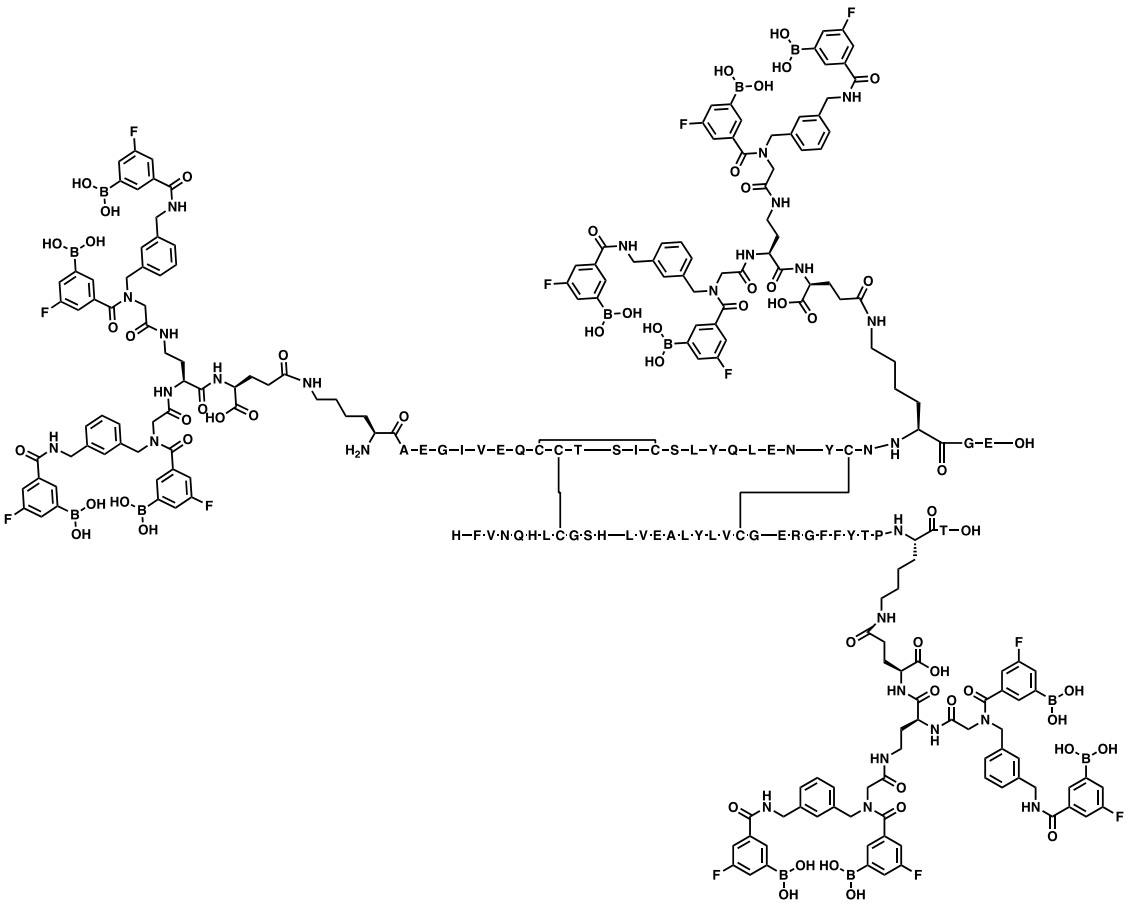
Ejemplo 757:



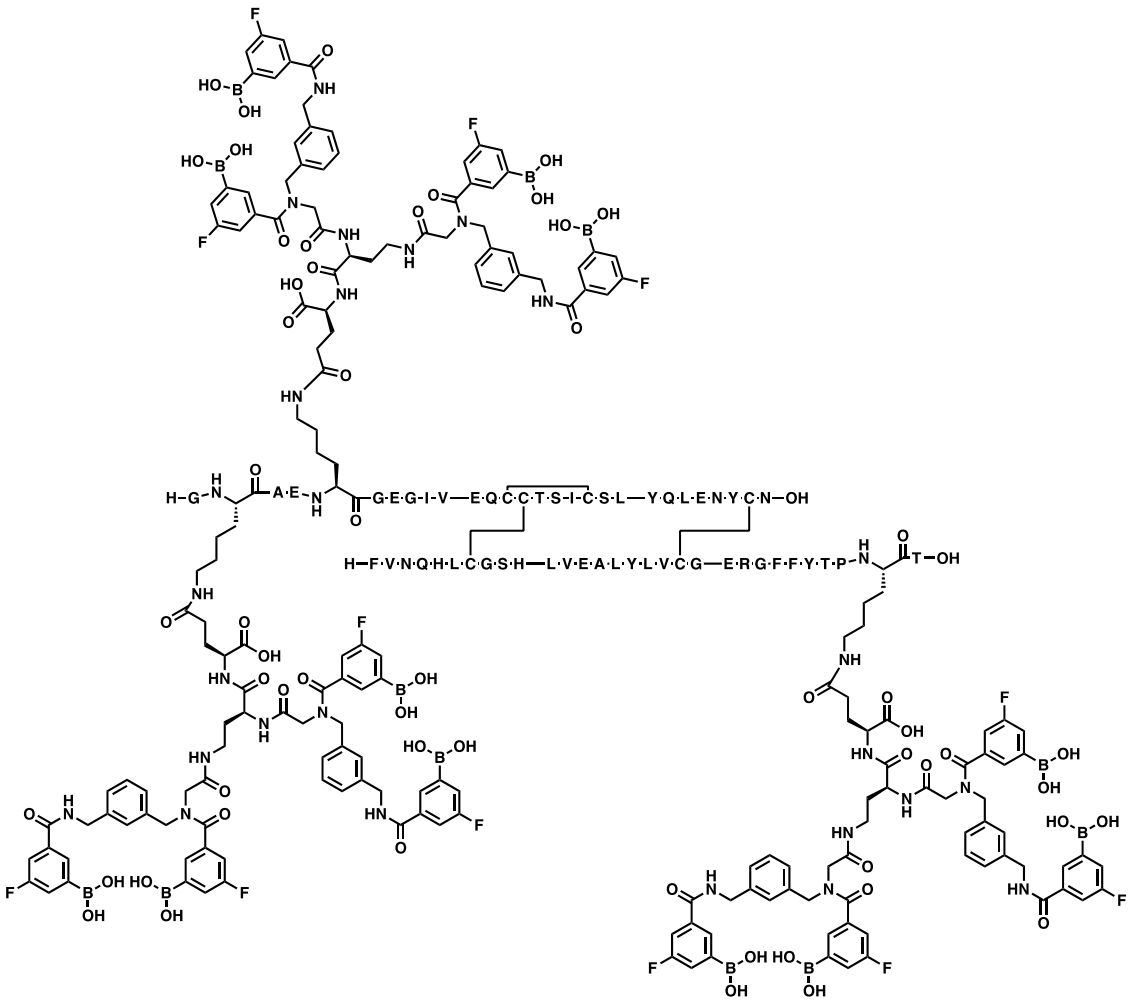
Ejemplo 758:



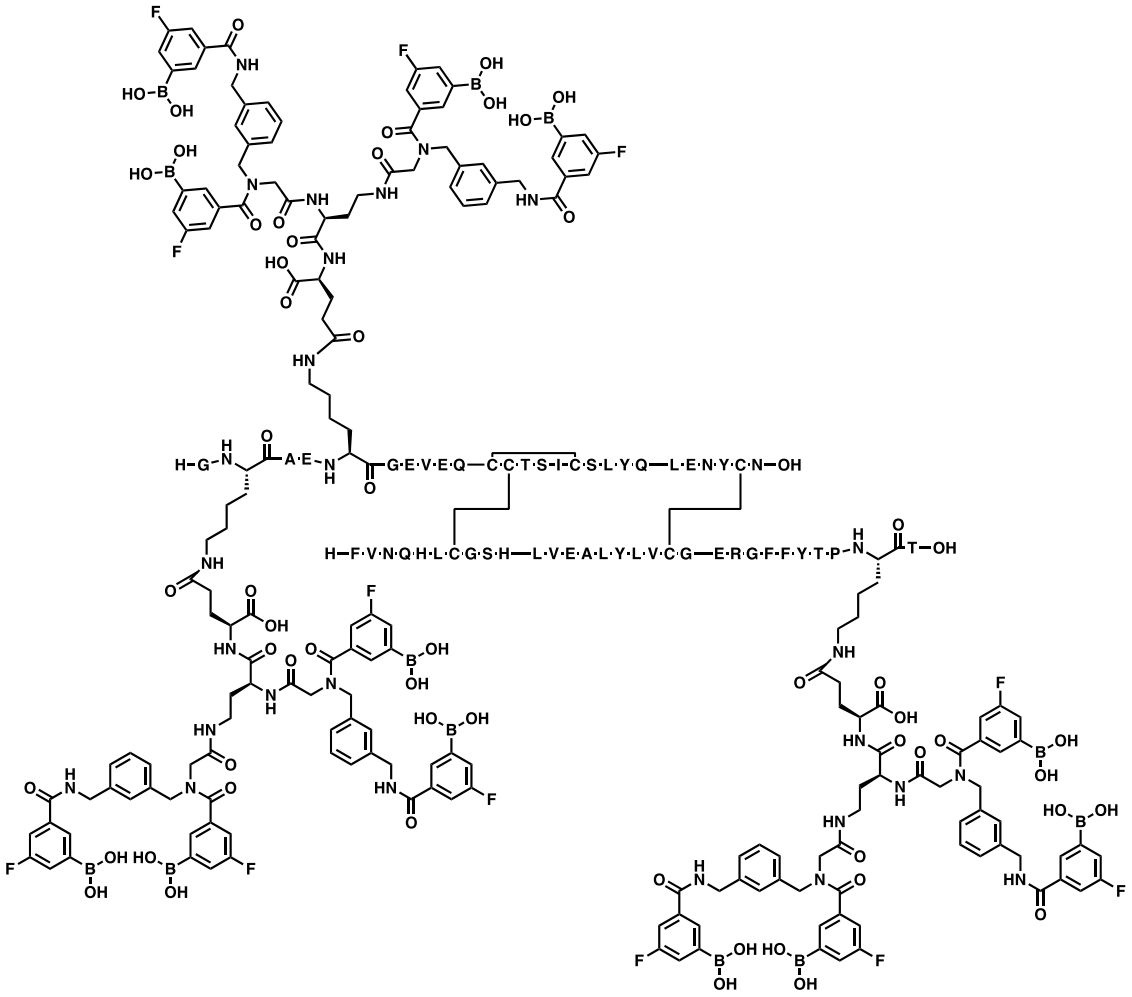
Ejemplo 759:



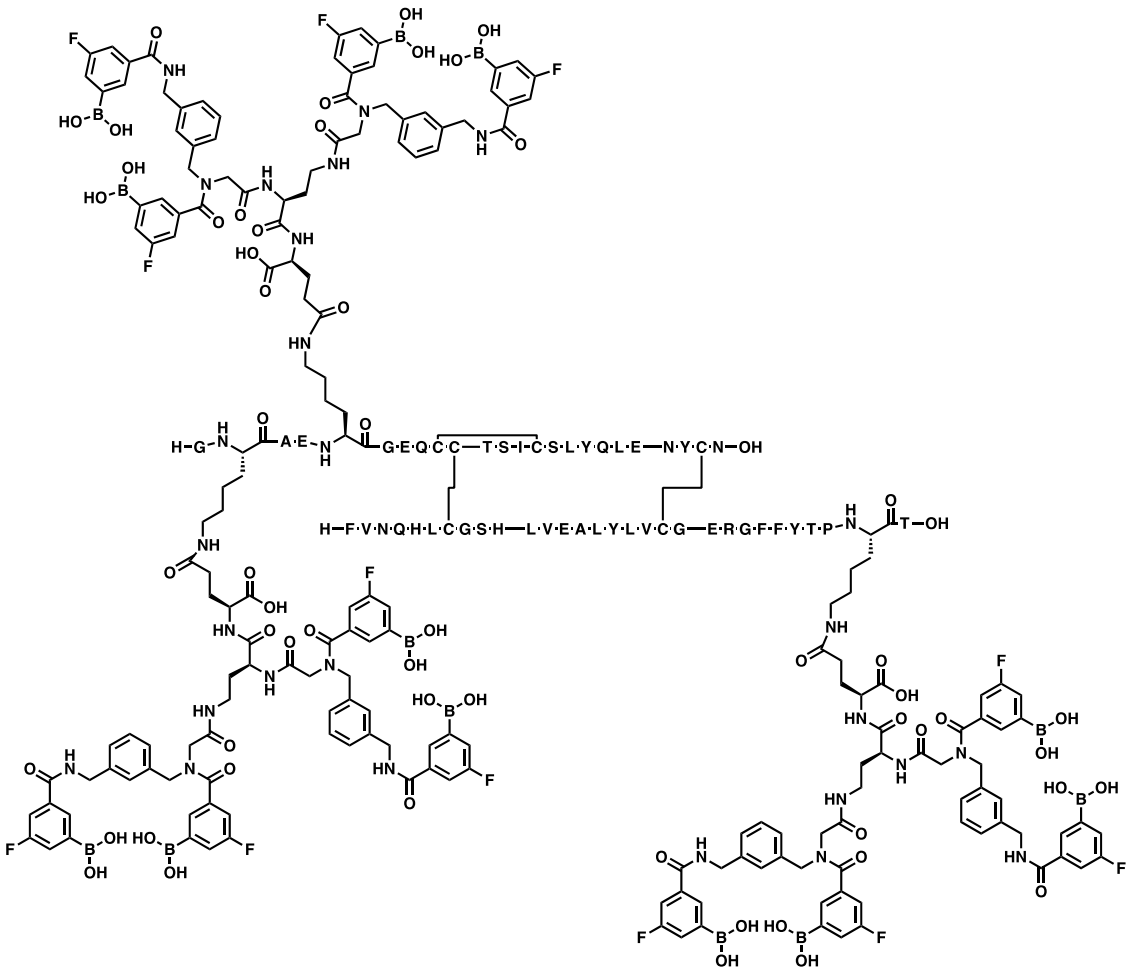
Ejemplo 760:



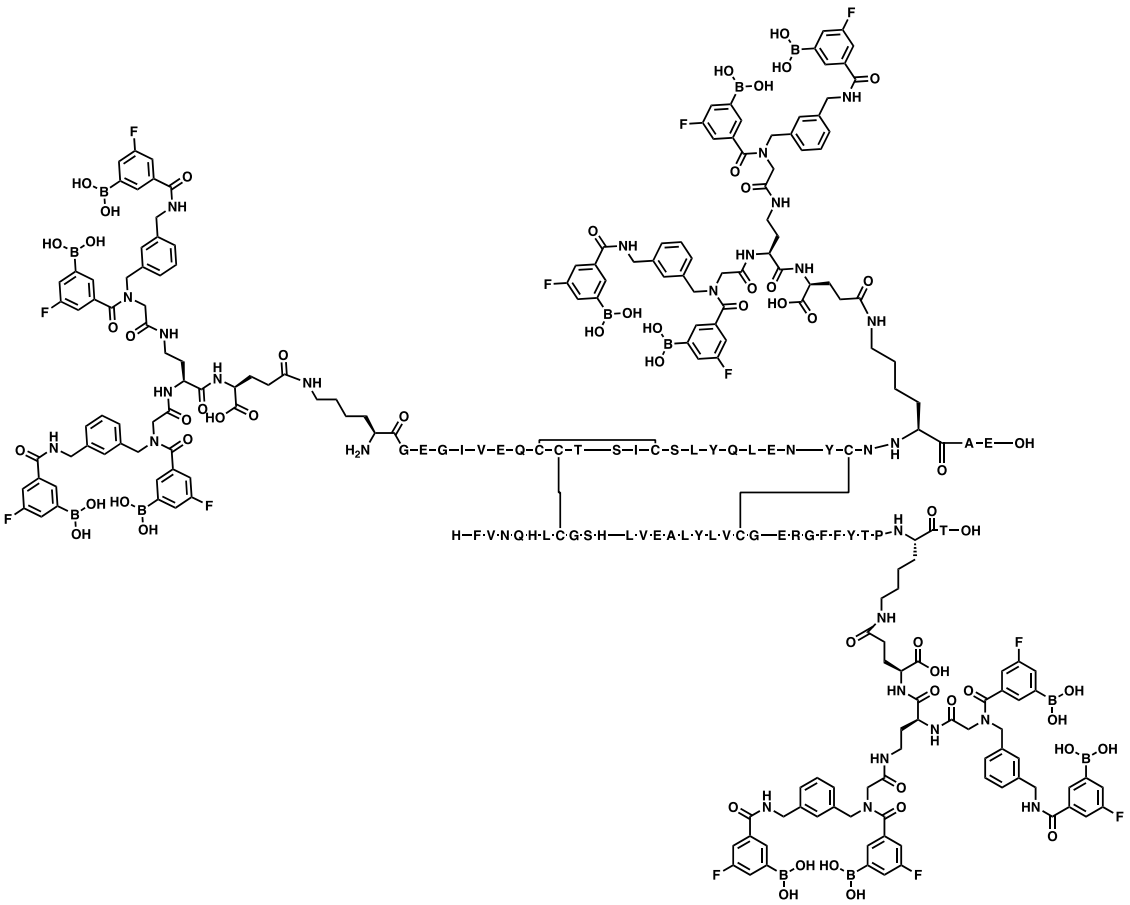
Ejemplo 761:



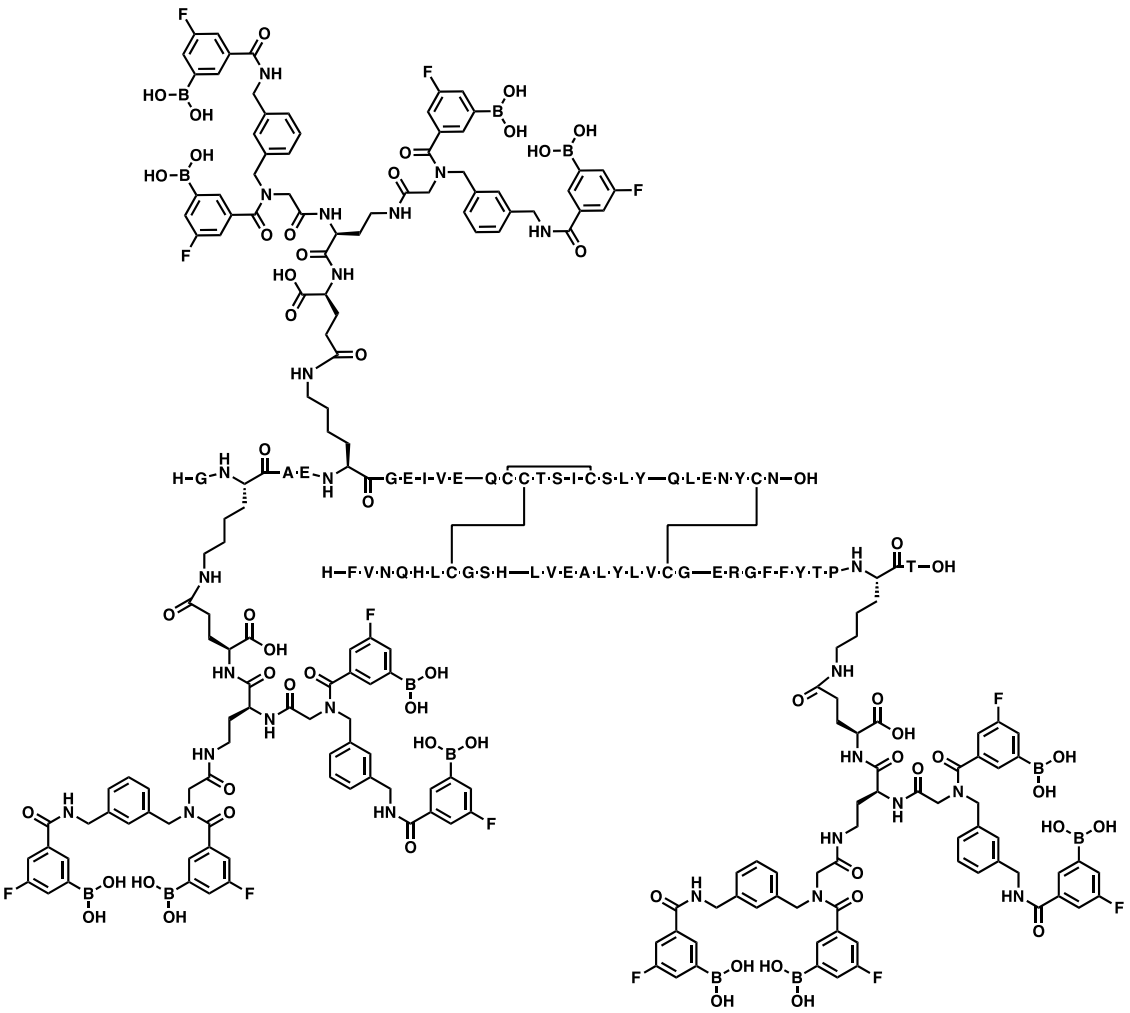
Ejemplo 762:



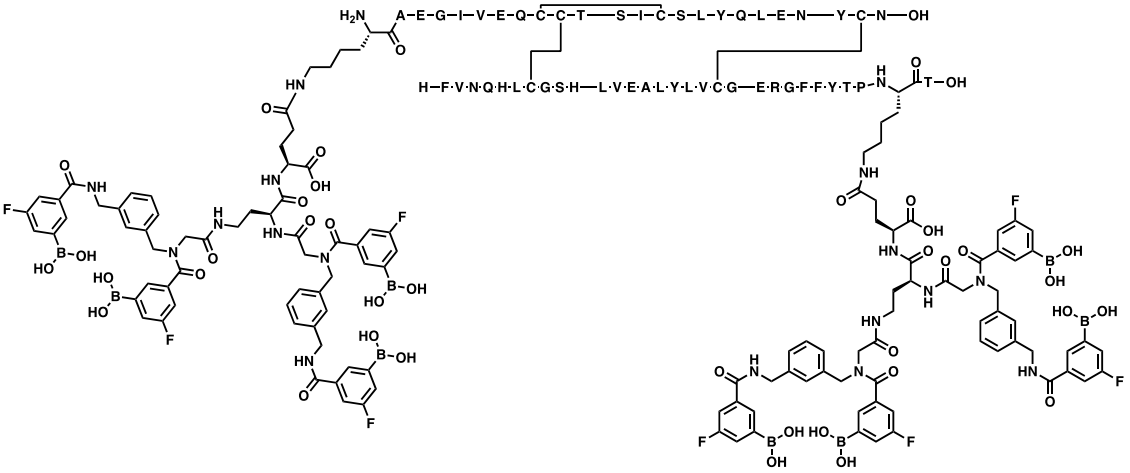
Ejemplo 763:



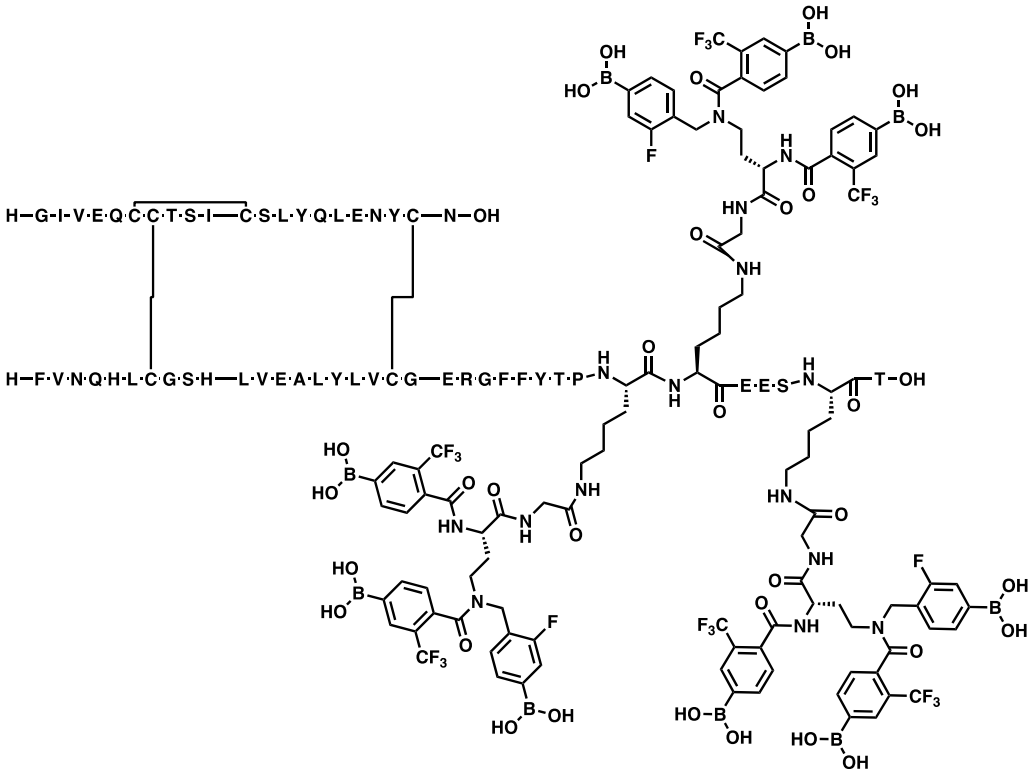
Ejemplo 764:



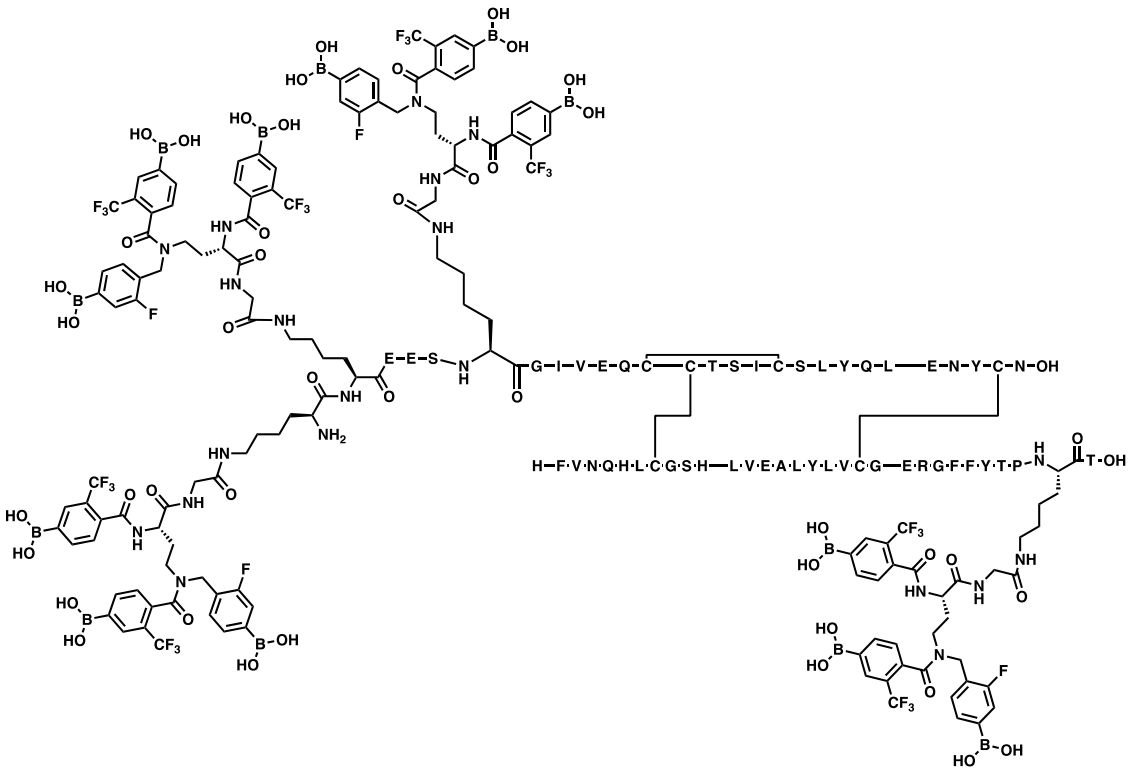
Ejemplo 765:



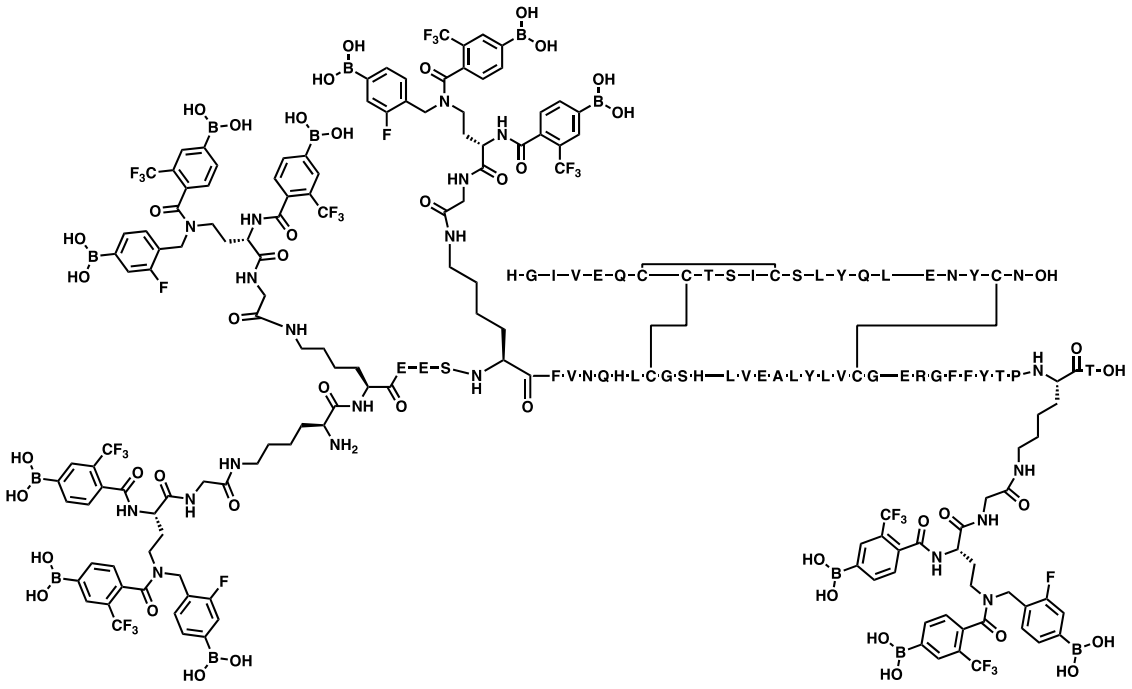
Ejemplo 766:



Ejemplo 767:

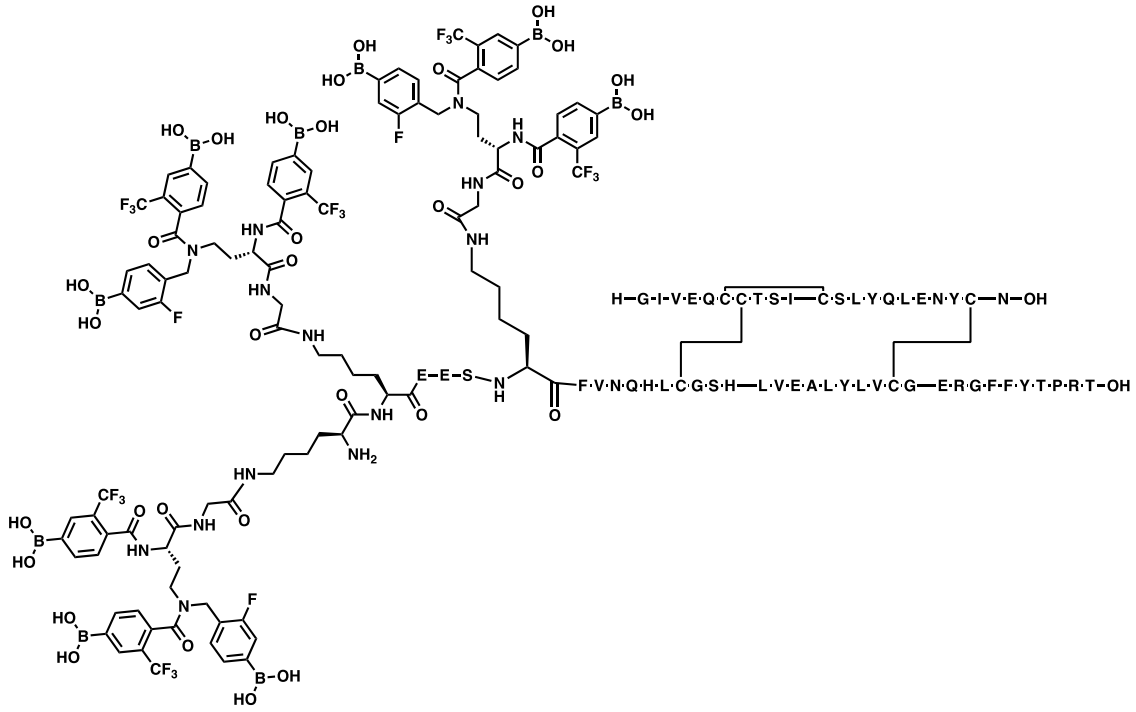


Ejemplo 768:

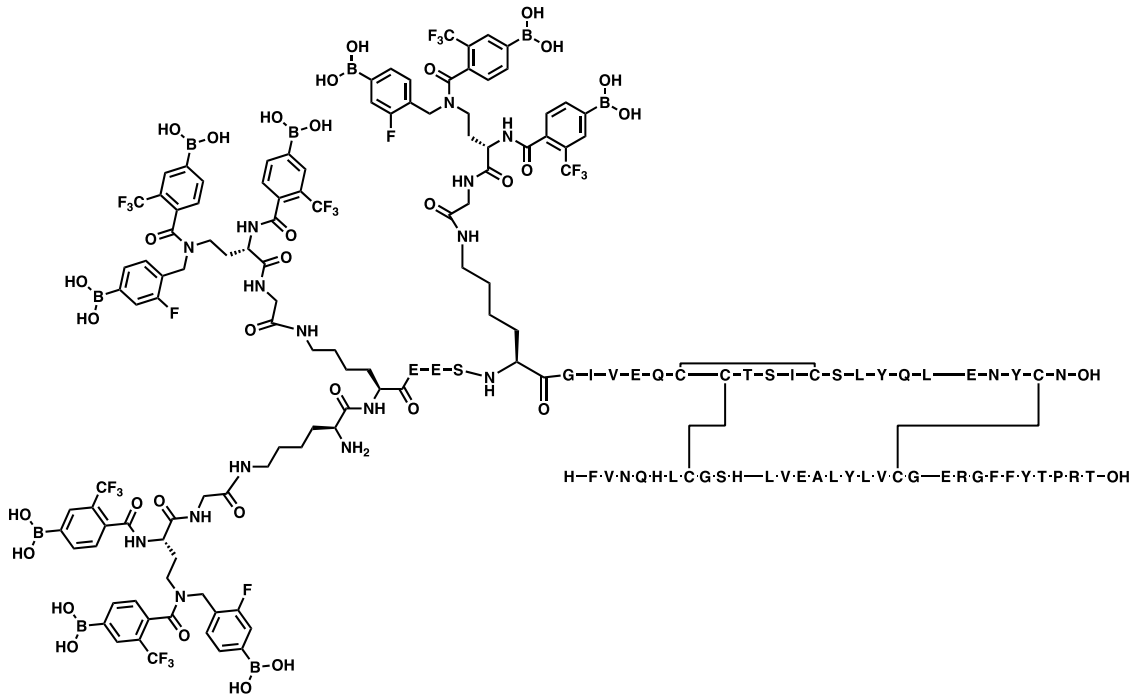


5

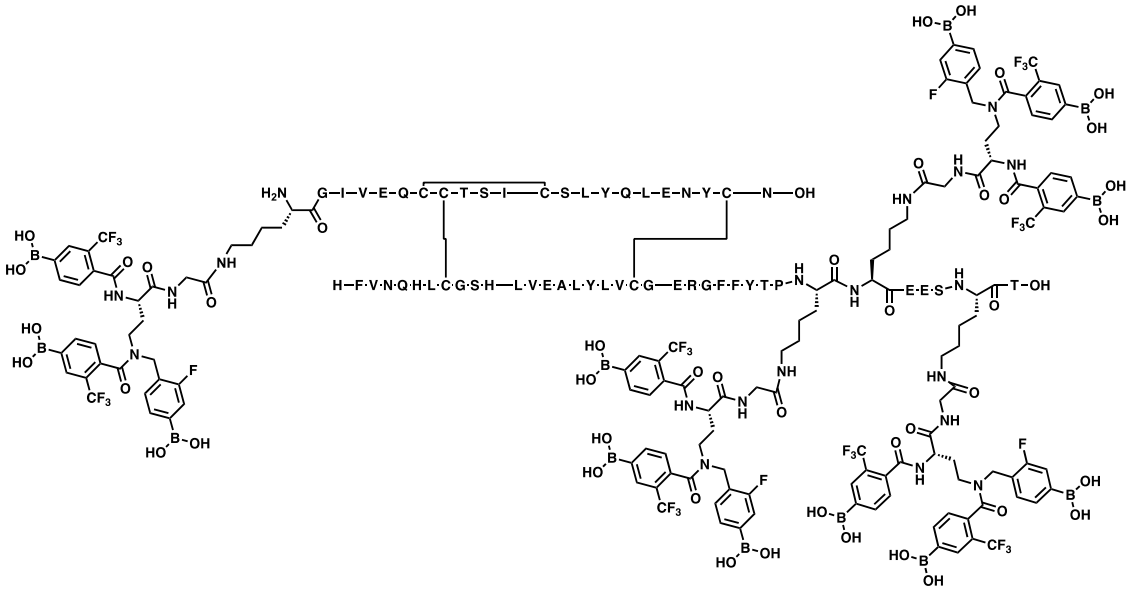
Ejemplo 769:



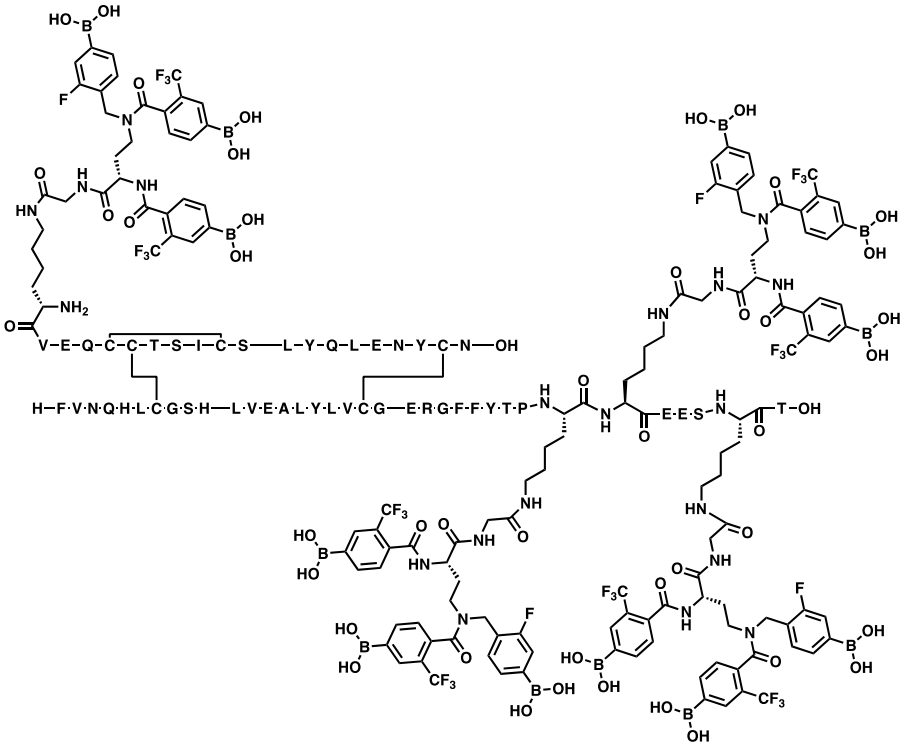
Ejemplo 770:



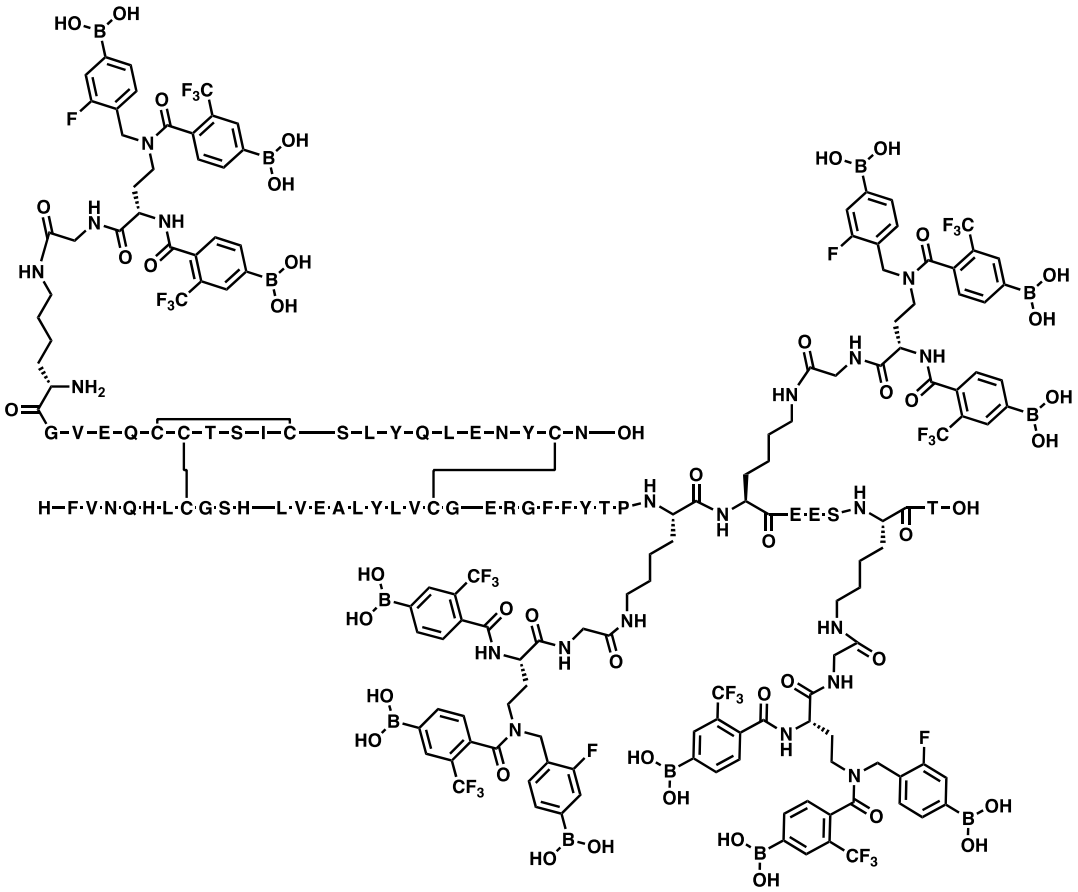
Ejemplo 771:



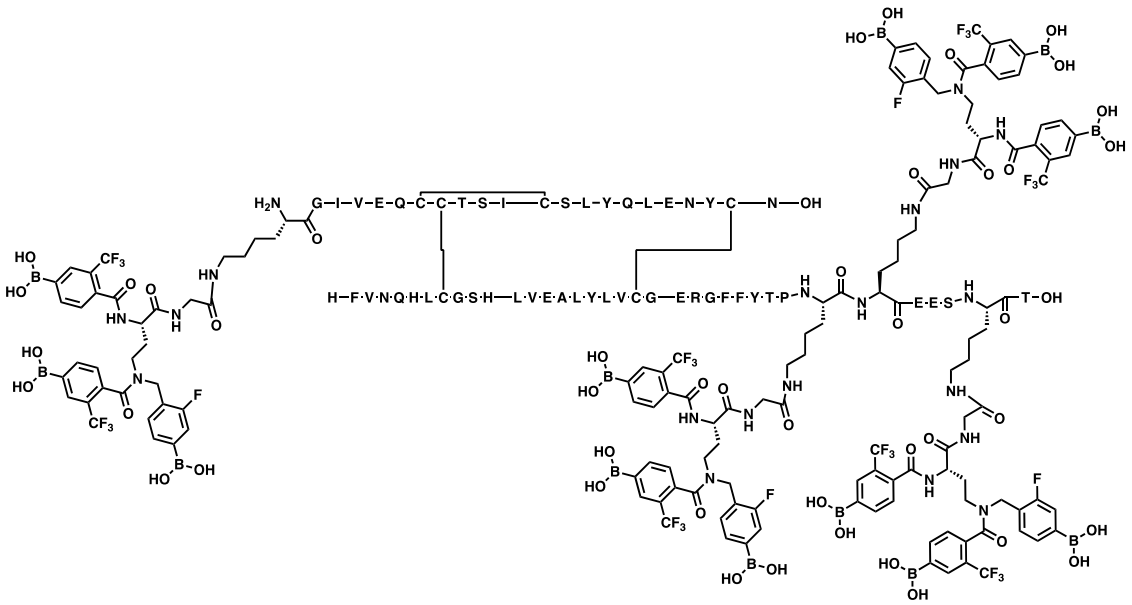
Ejemplo 772:



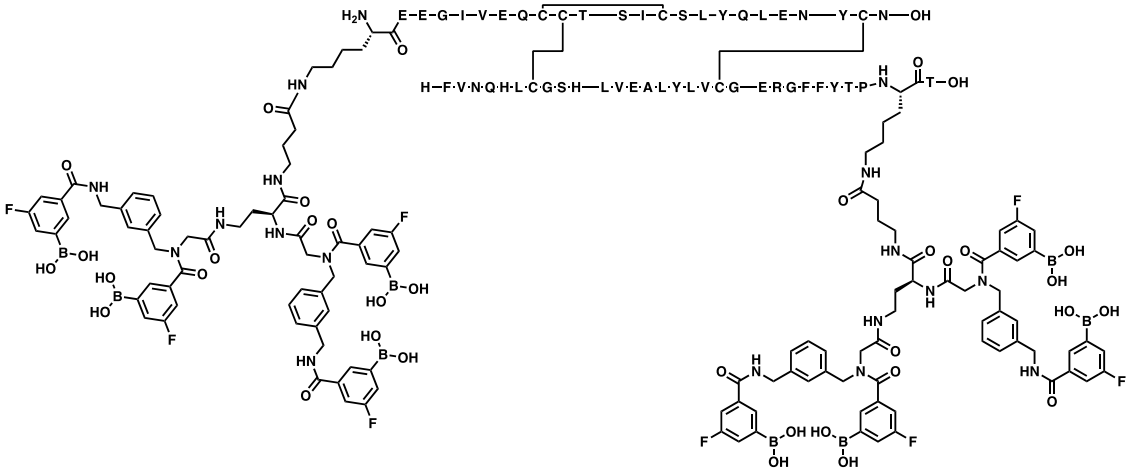
Ejemplo 773:



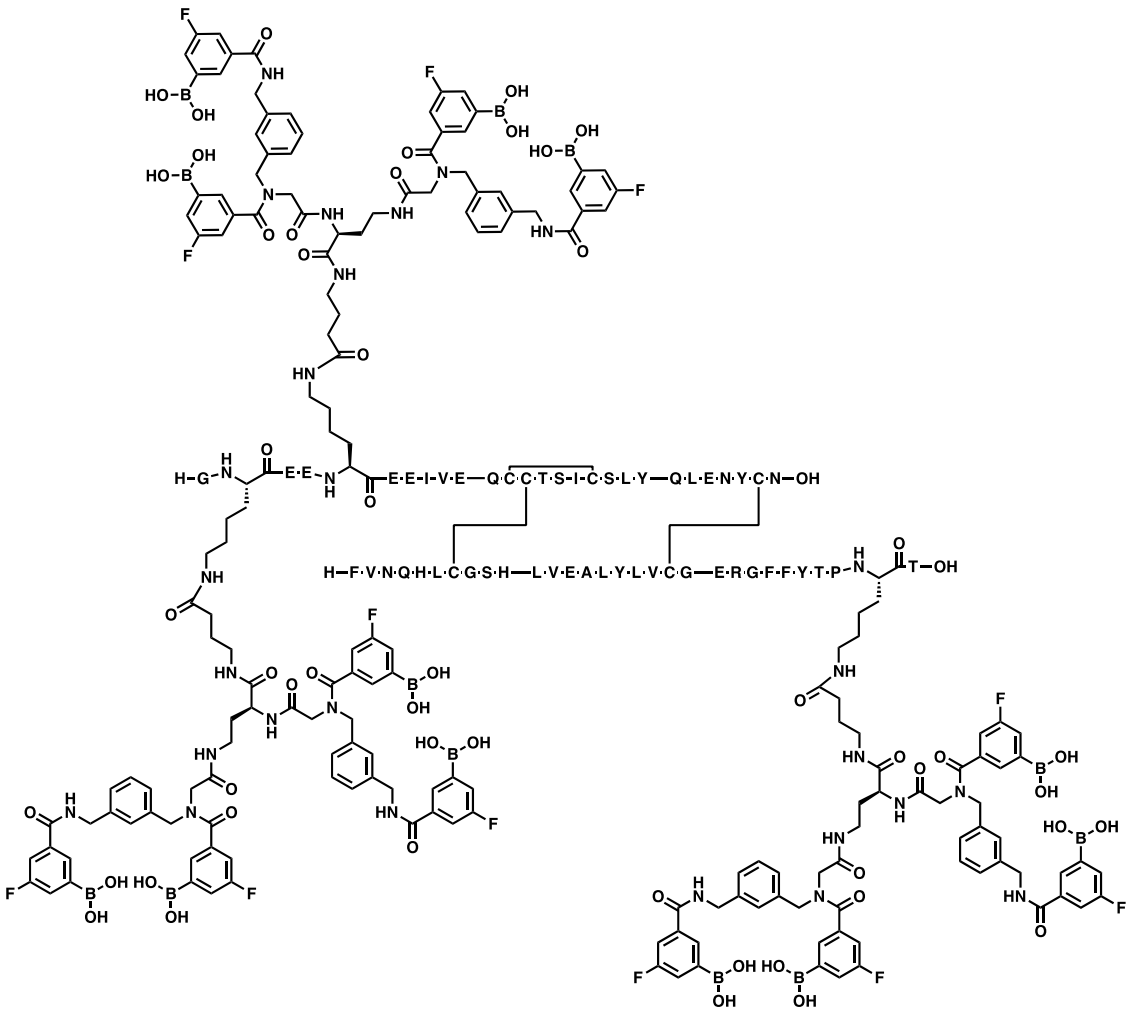
Ejemplo 774:



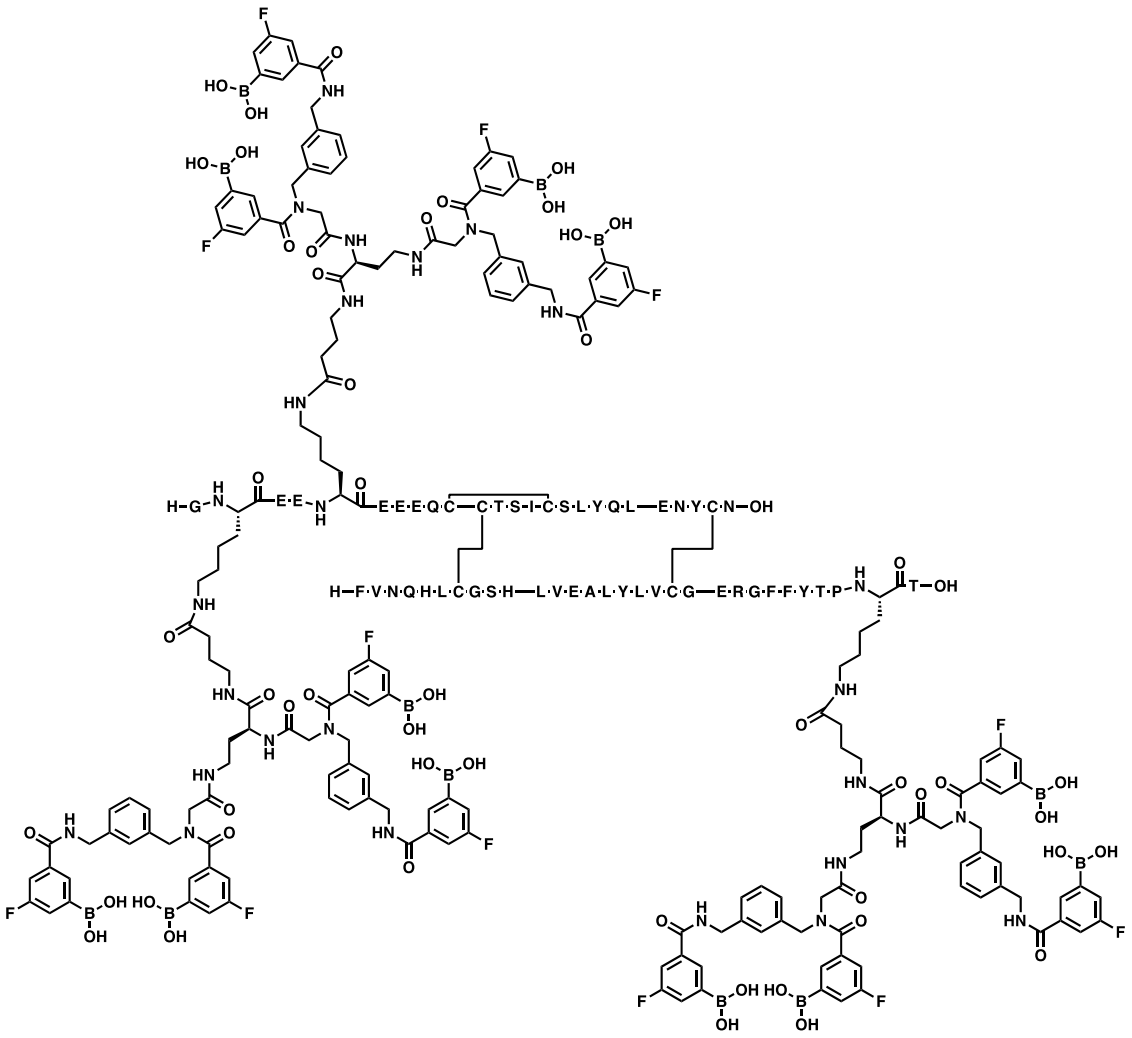
Ejemplo 775:



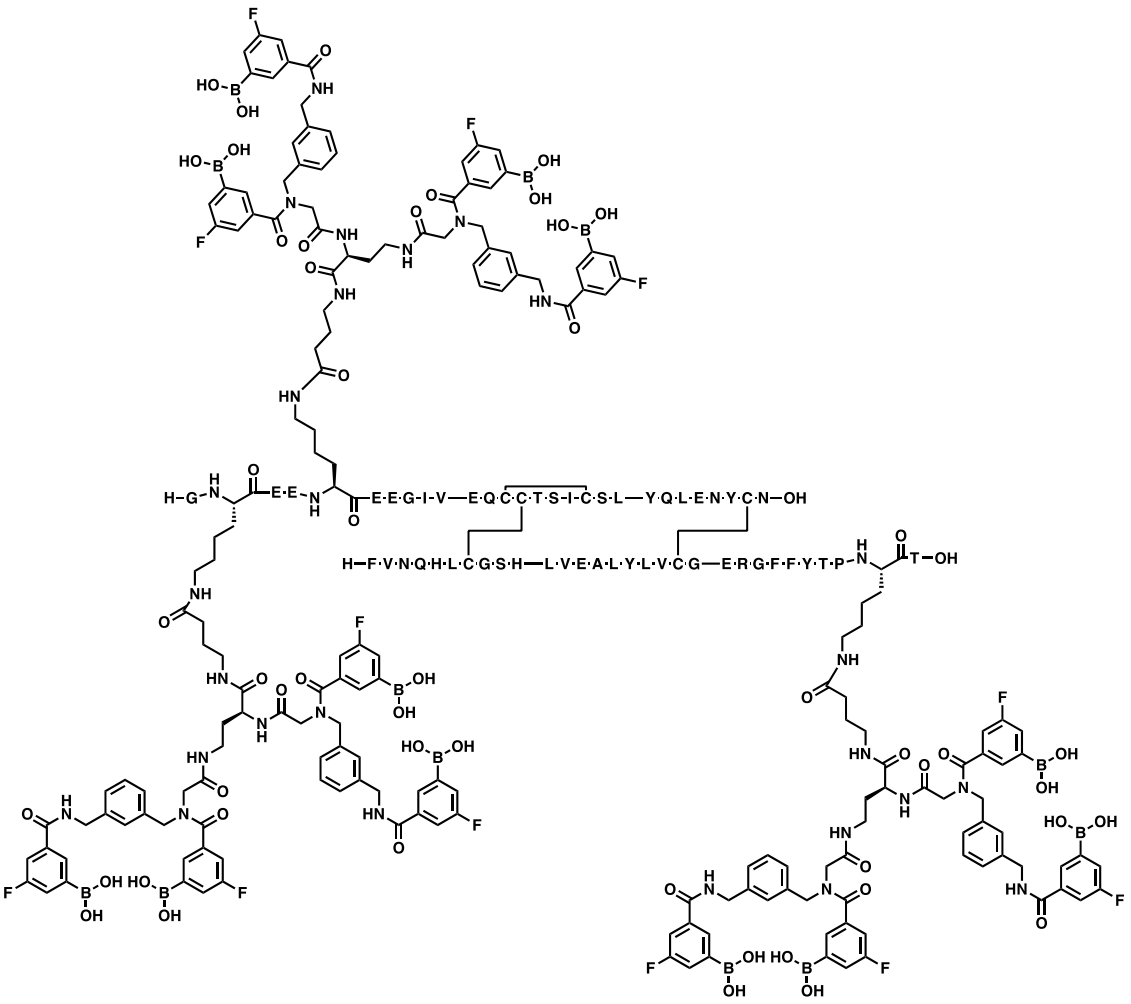
Ejemplo 776:



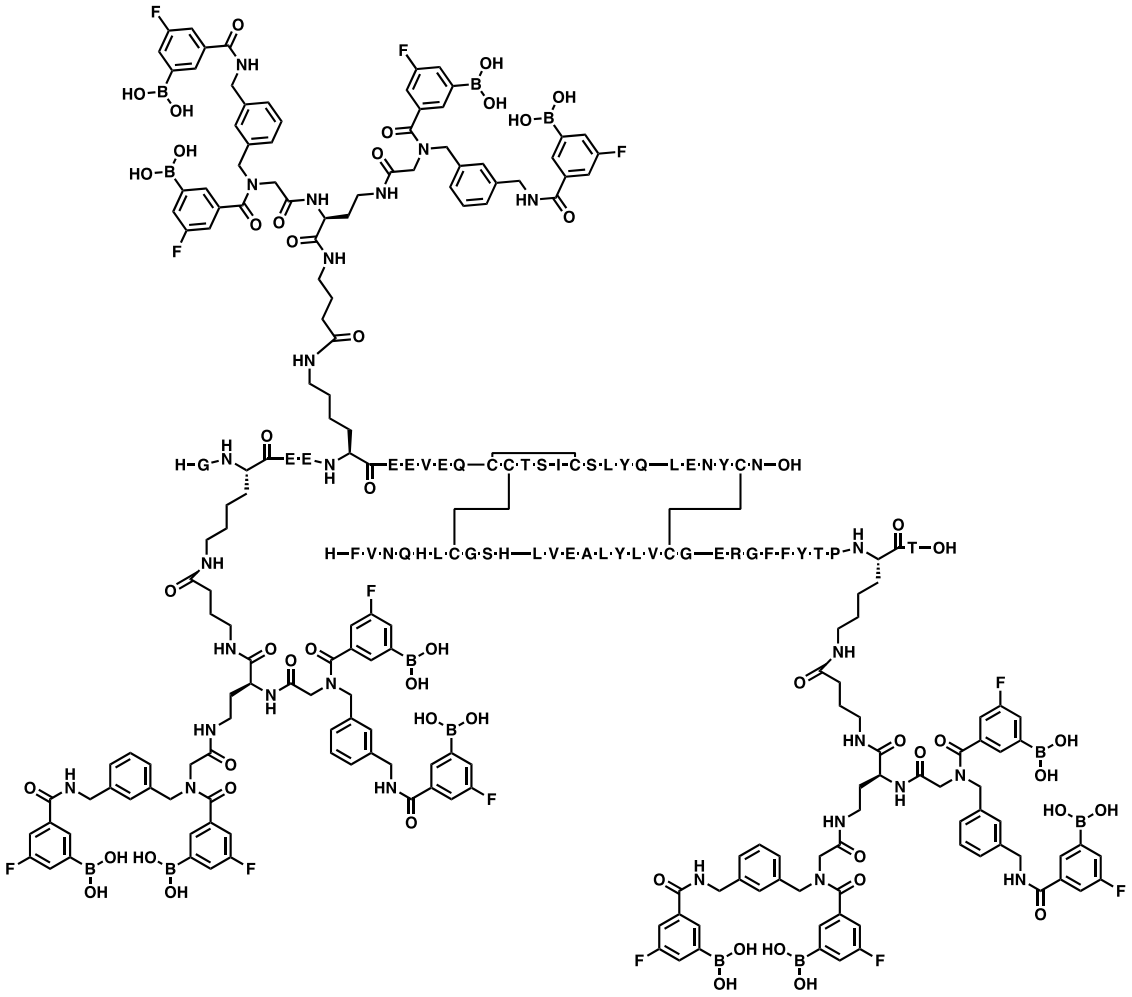
Ejemplo 777:



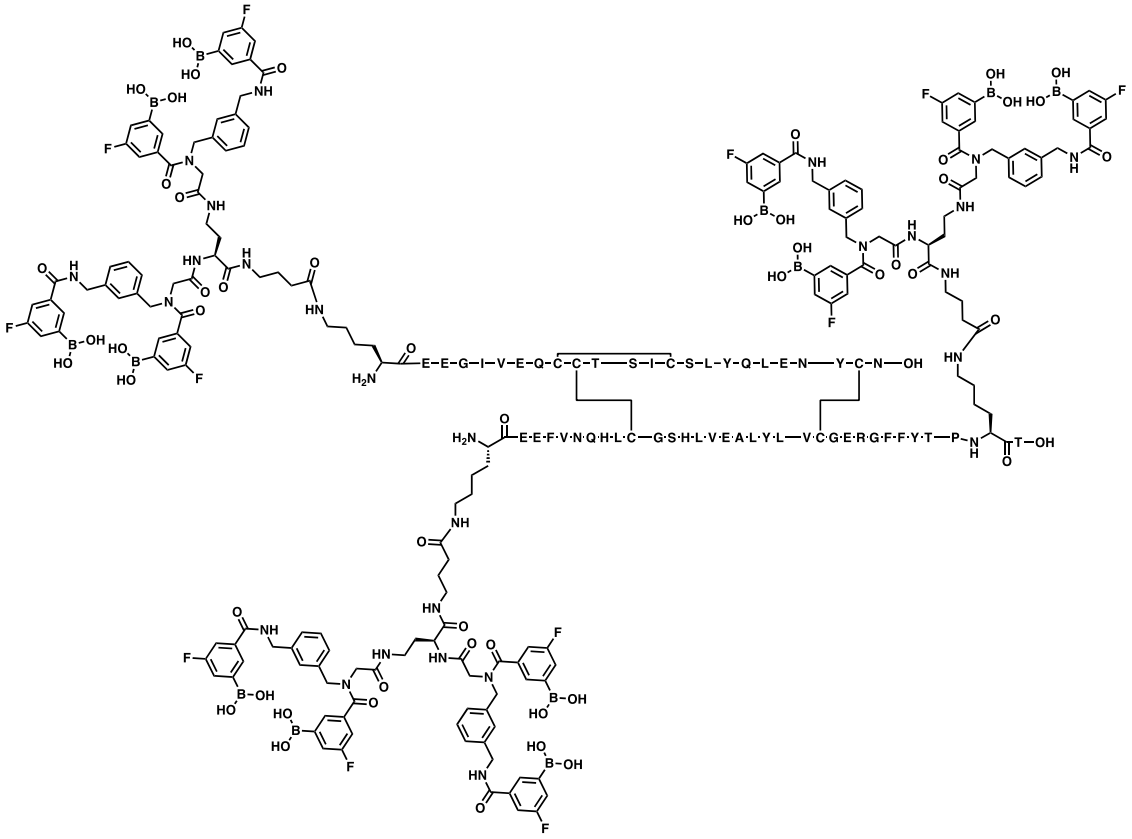
Ejemplo 778:



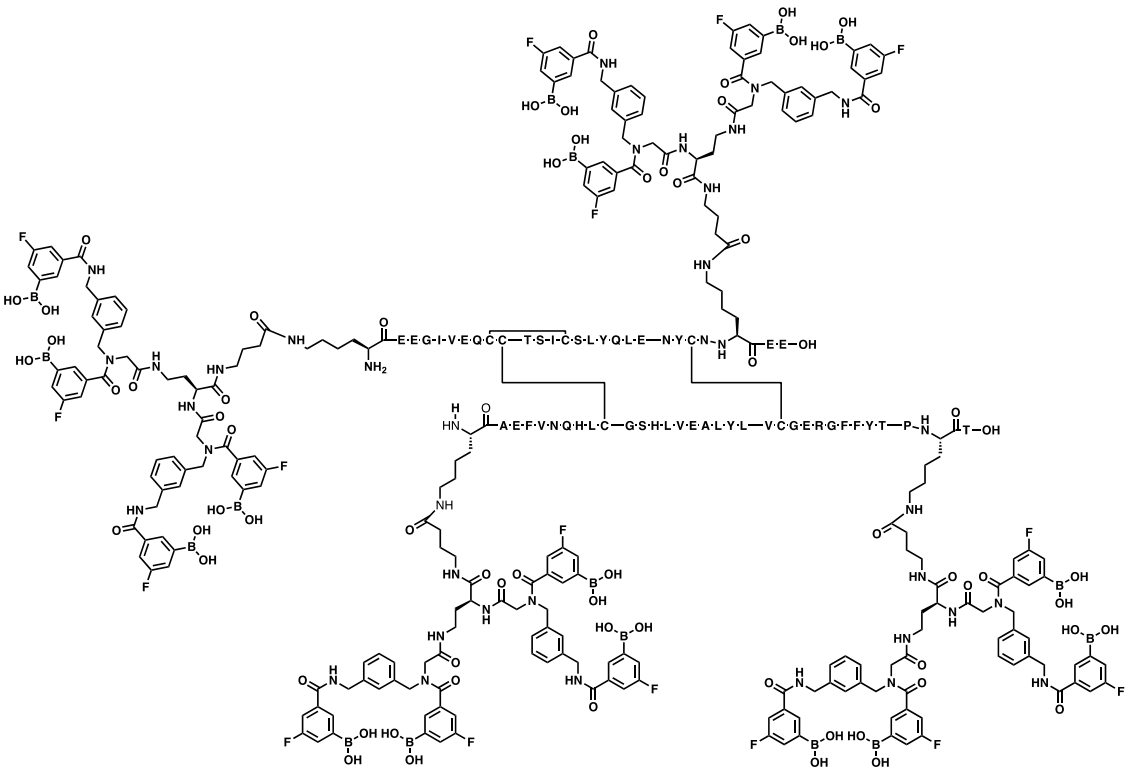
Ejemplo 779:



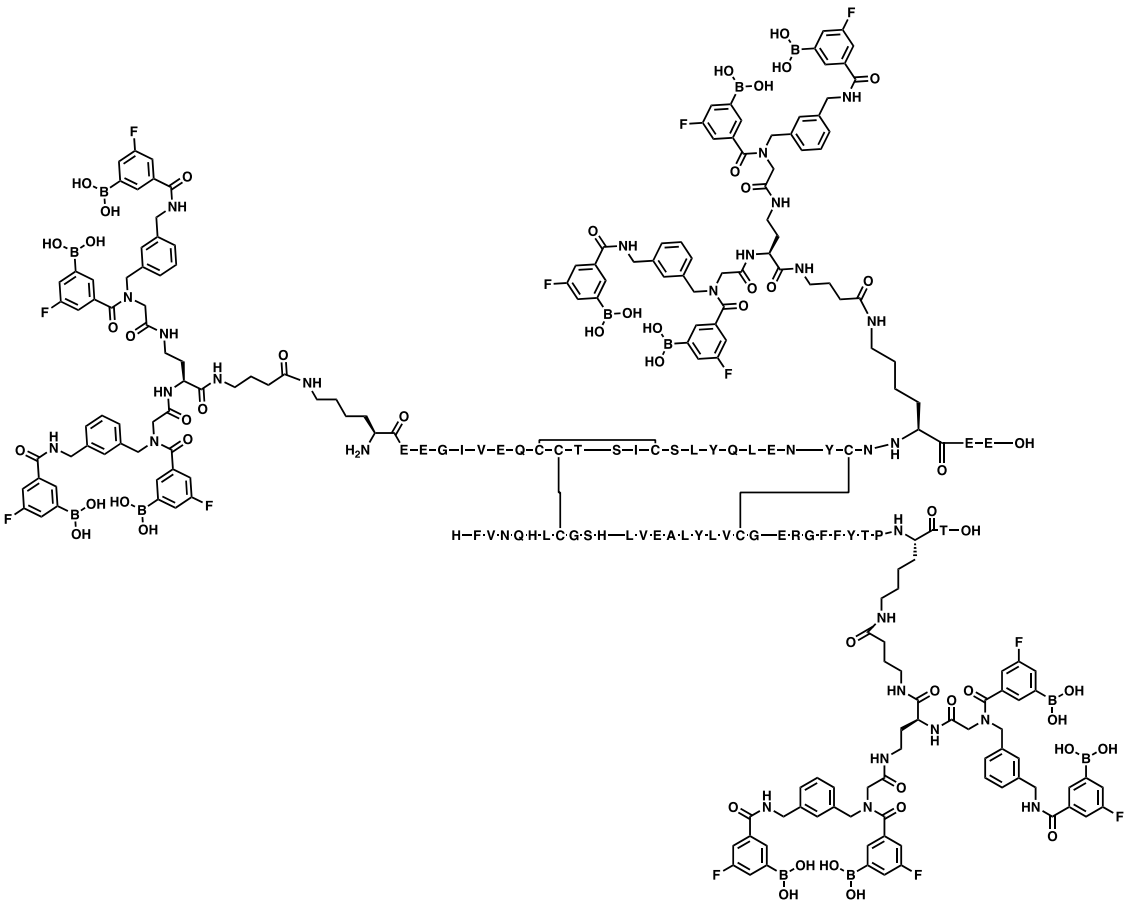
Ejemplo 780:



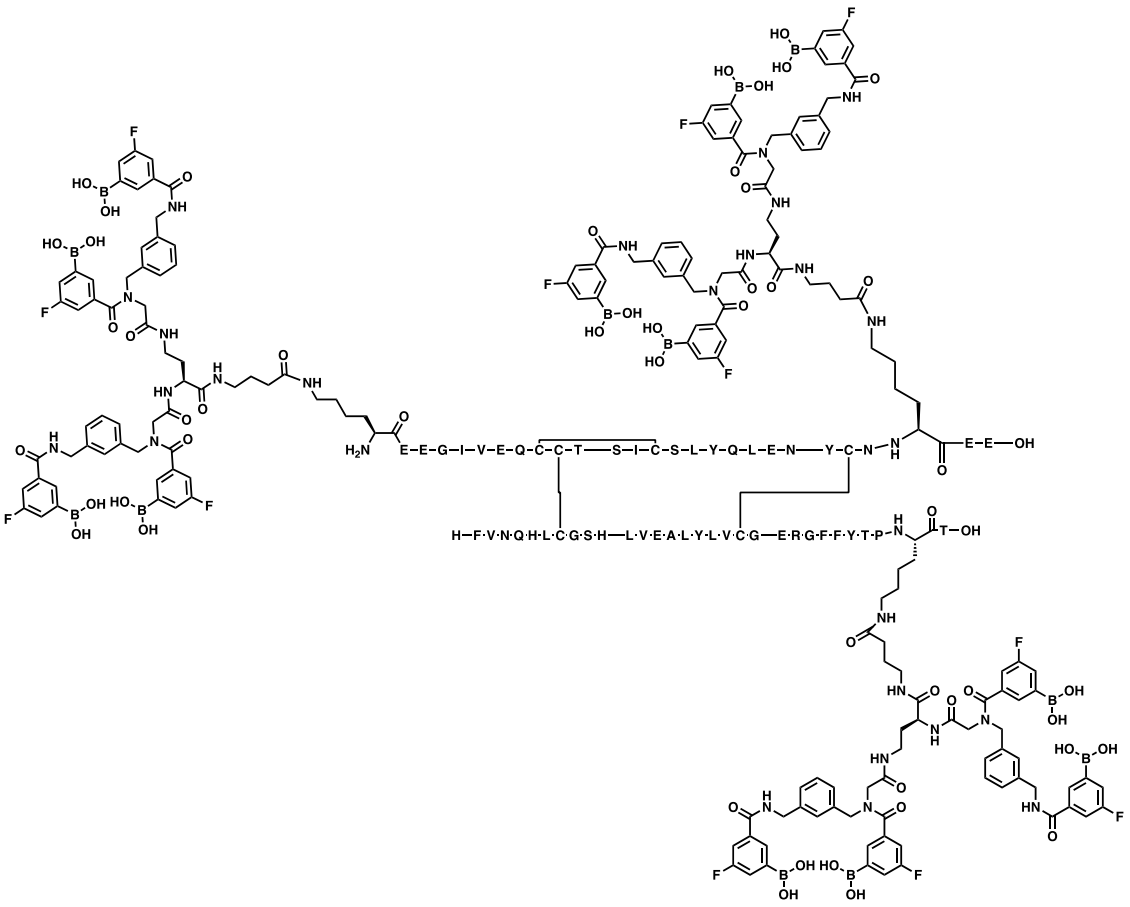
Ejemplo 781:



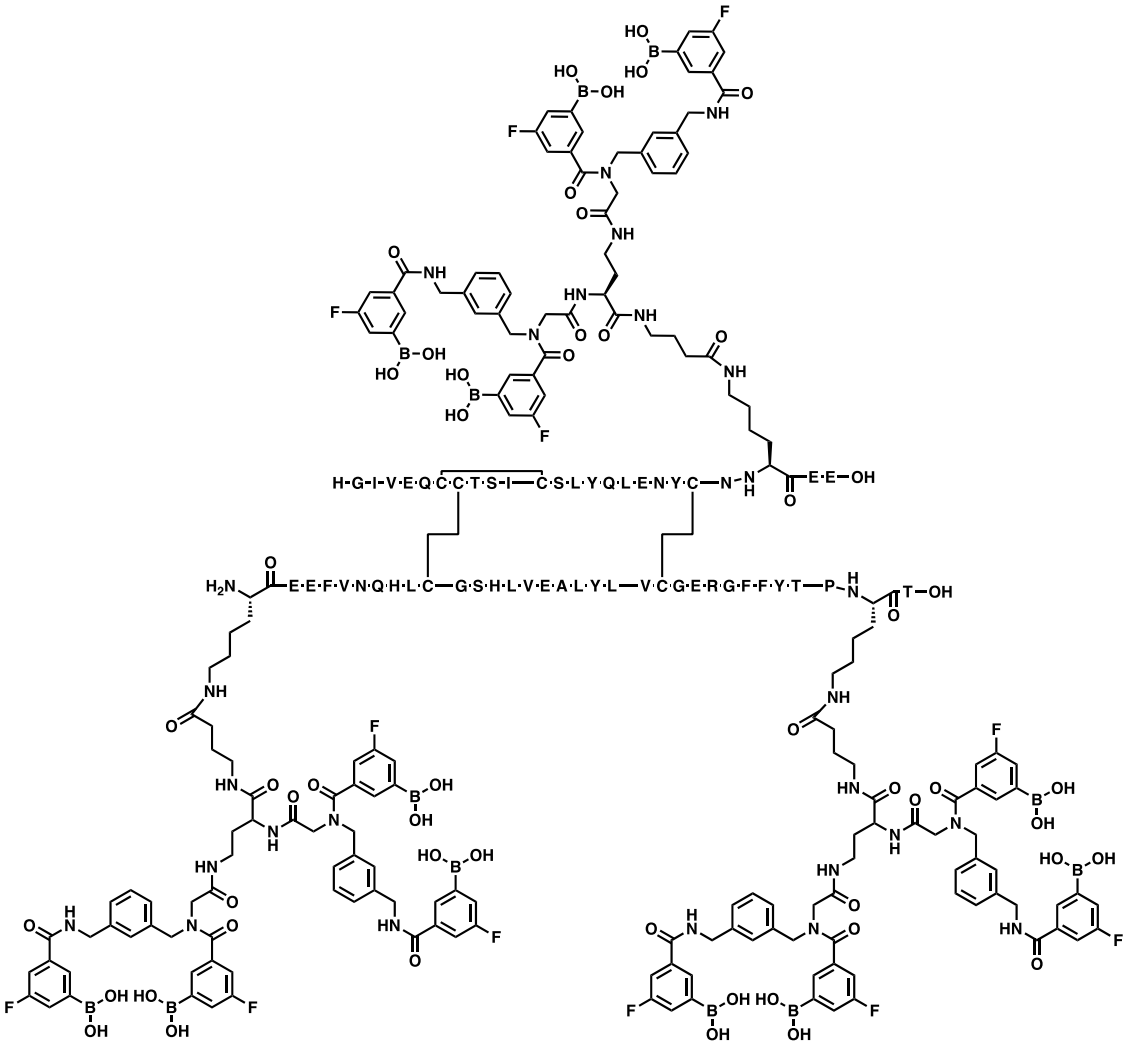
Ejemplo 782:



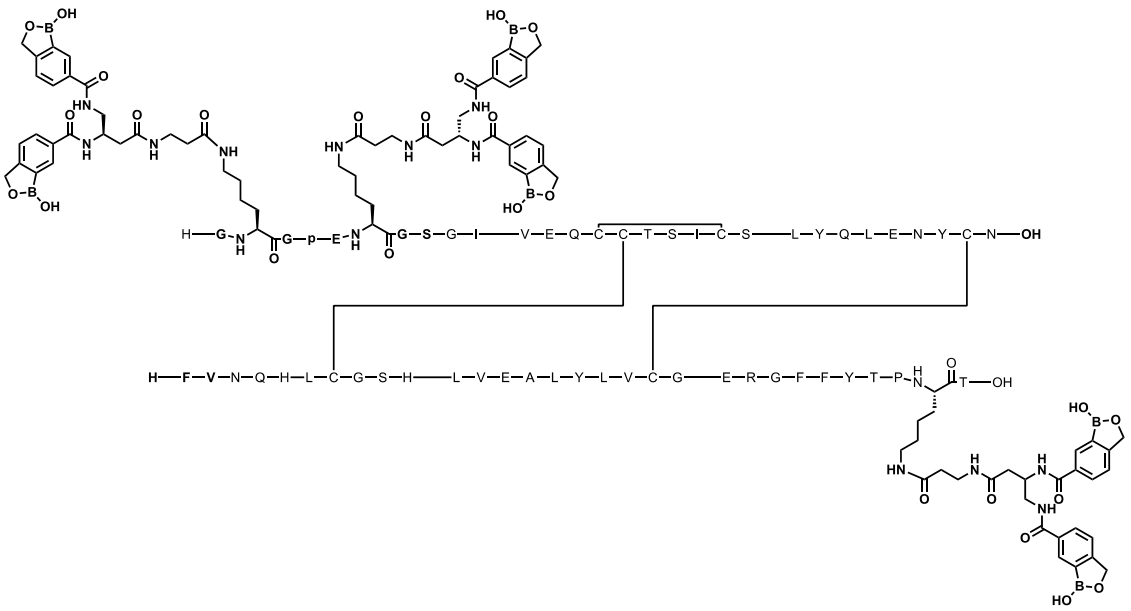
Ejemplo 783:



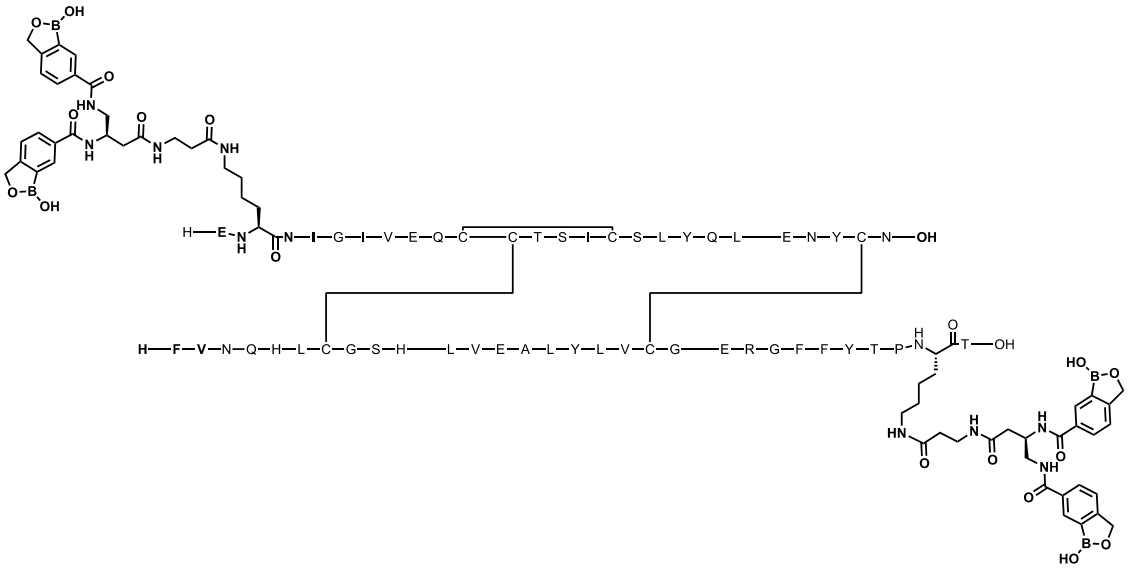
Ejemplo 784:



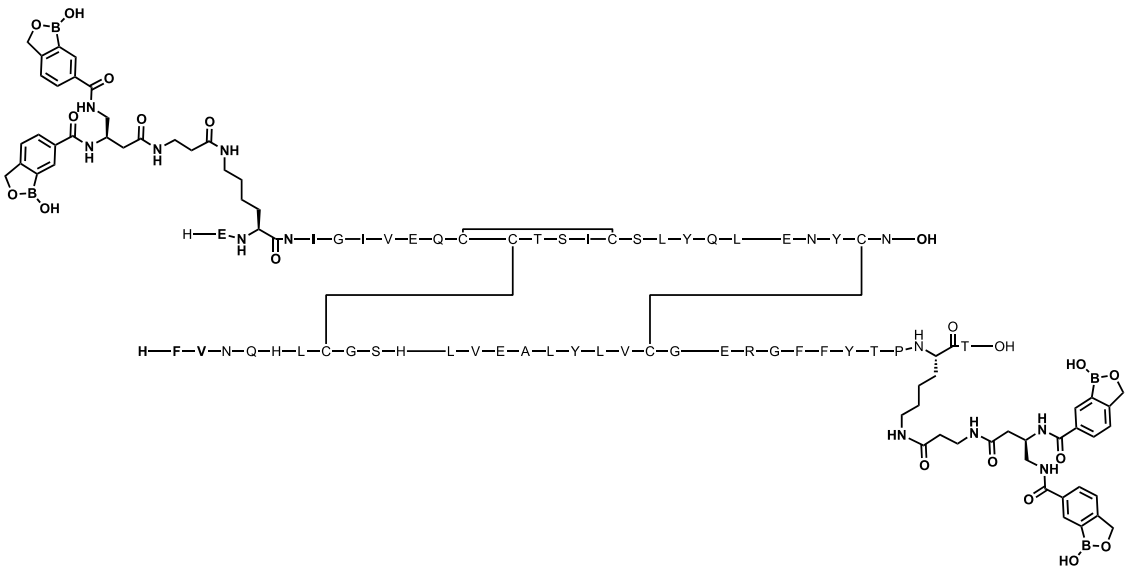
Ejemplo 785:



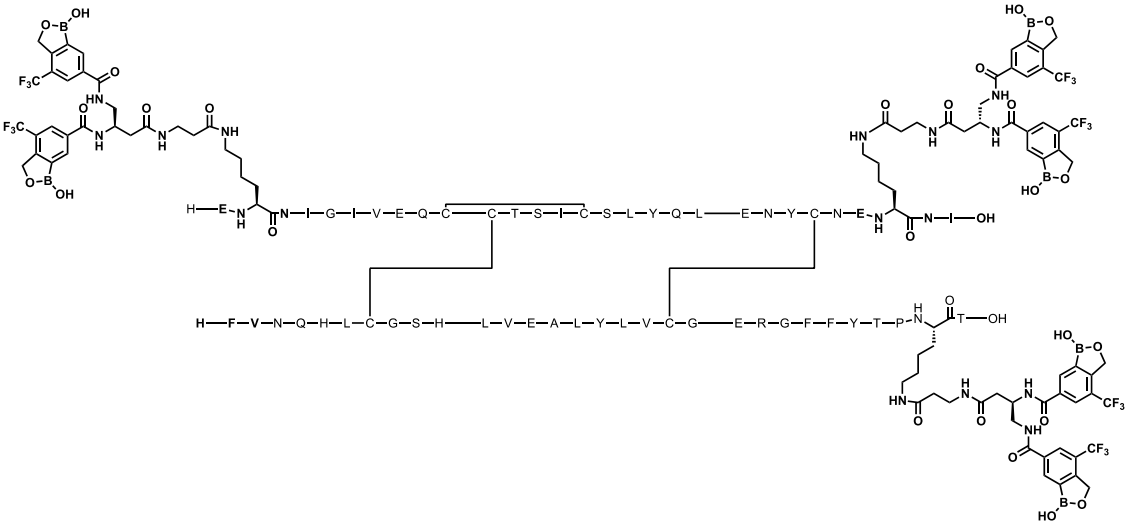
Ejemplo 786:



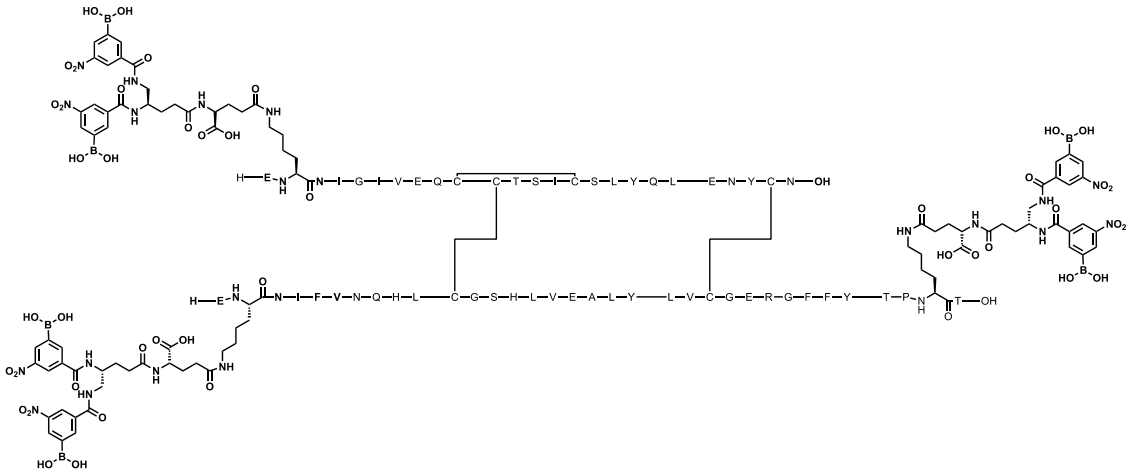
Ejemplo 787:



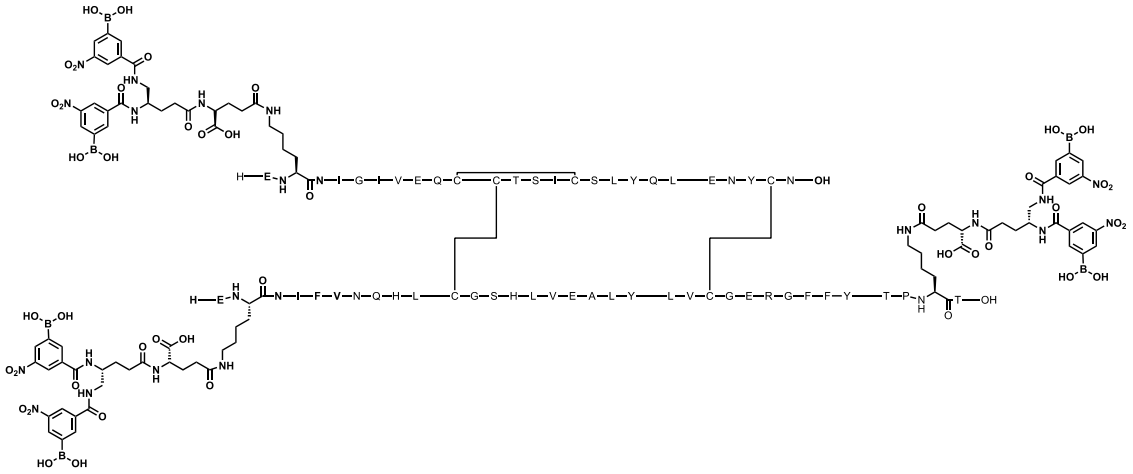
Ejemplo 788:



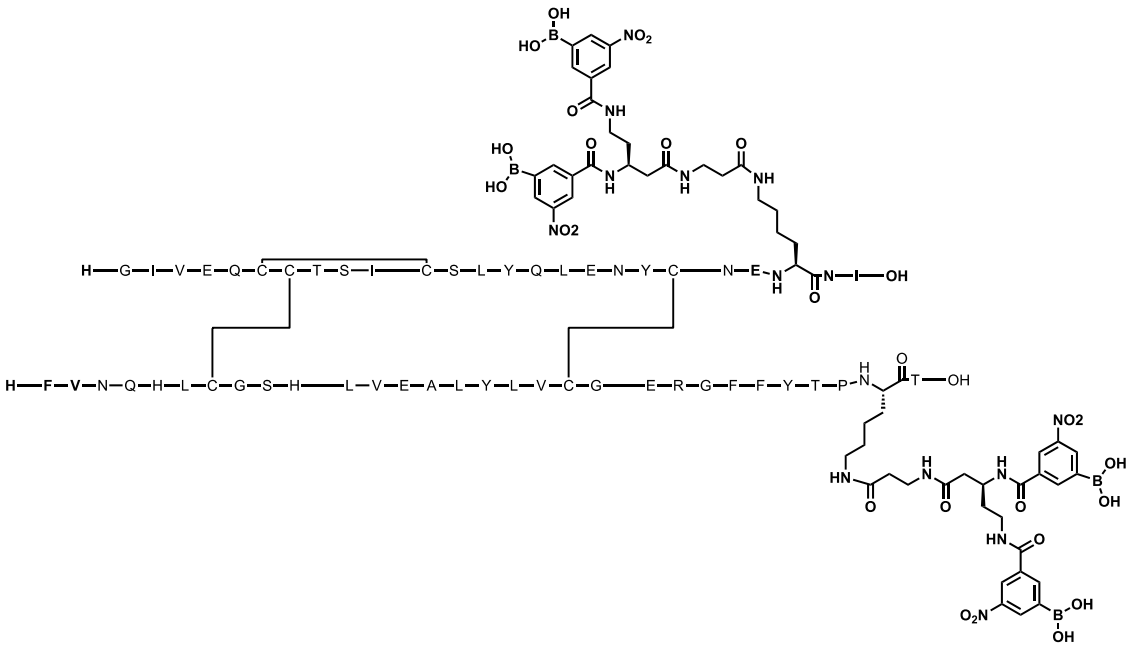
Ejemplo 789:



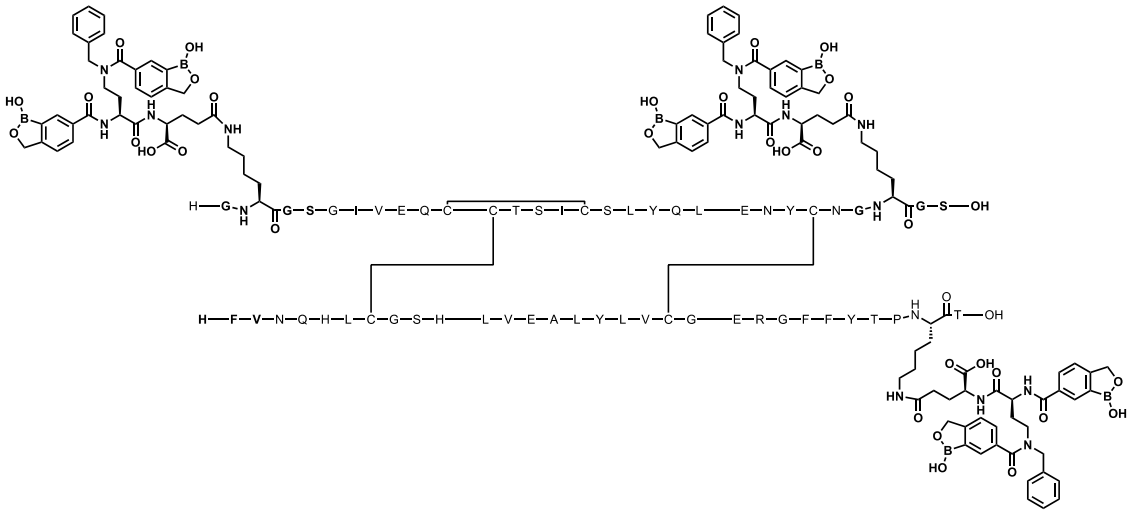
Ejemplo 790:



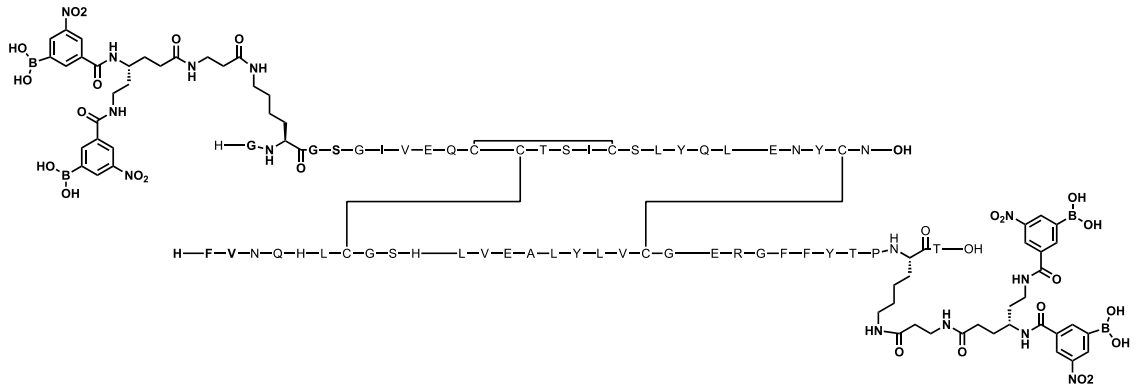
Ejemplo 791:



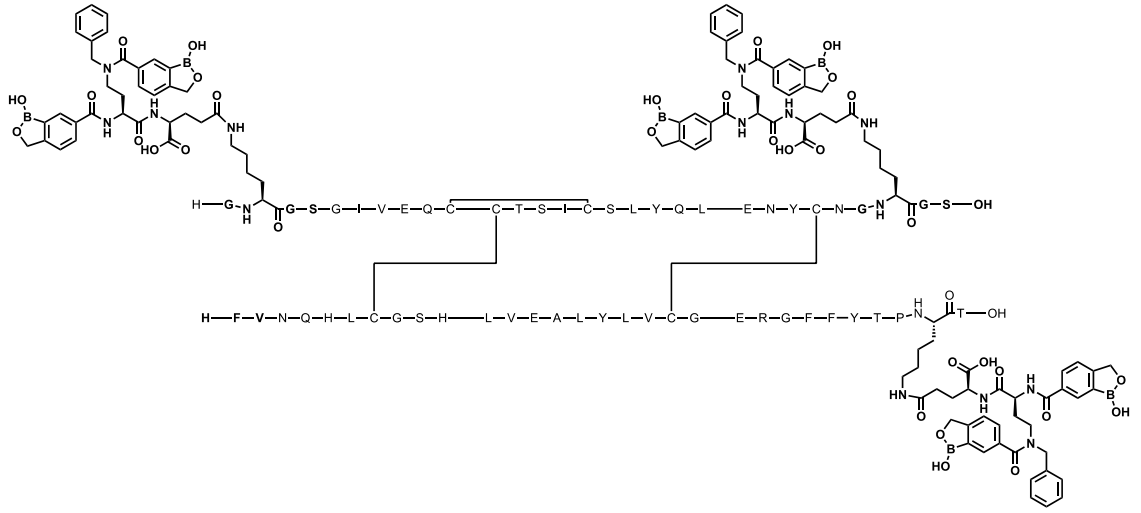
Ejemplo 792:



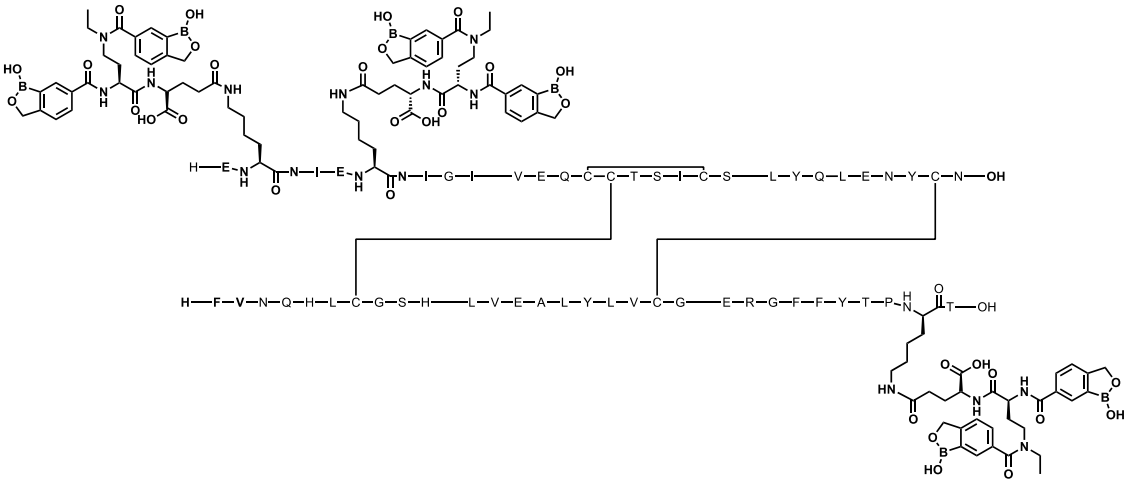
Ejemplo 793:



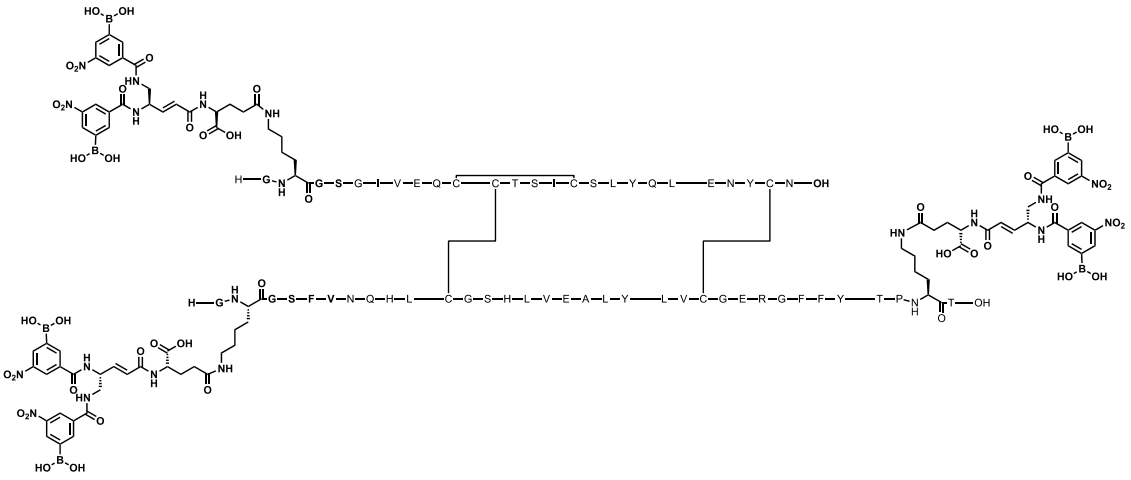
Ejemplo 794:



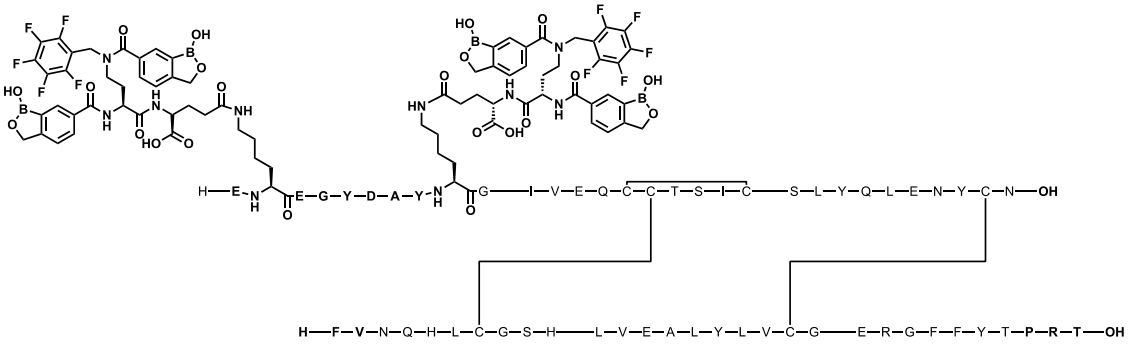
Ejemplo 795:



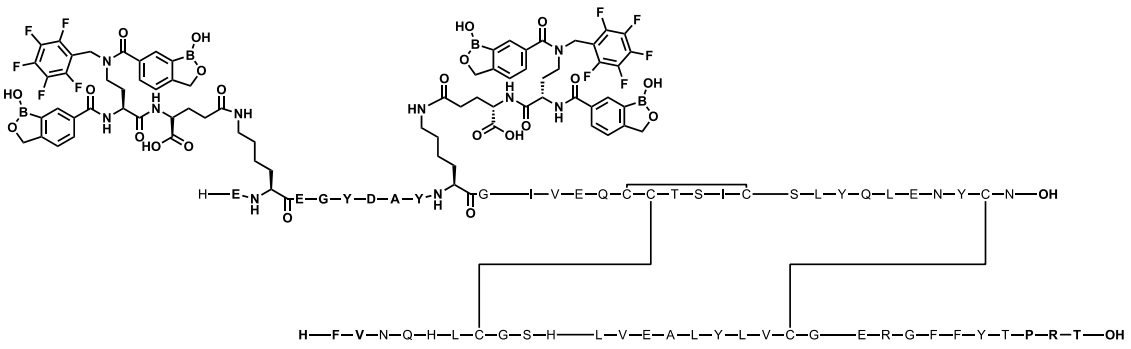
Ejemplo 796:



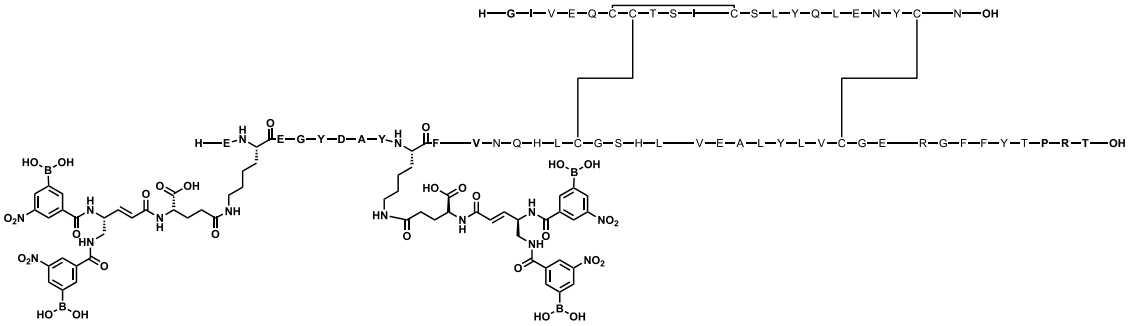
Ejemplo 797:



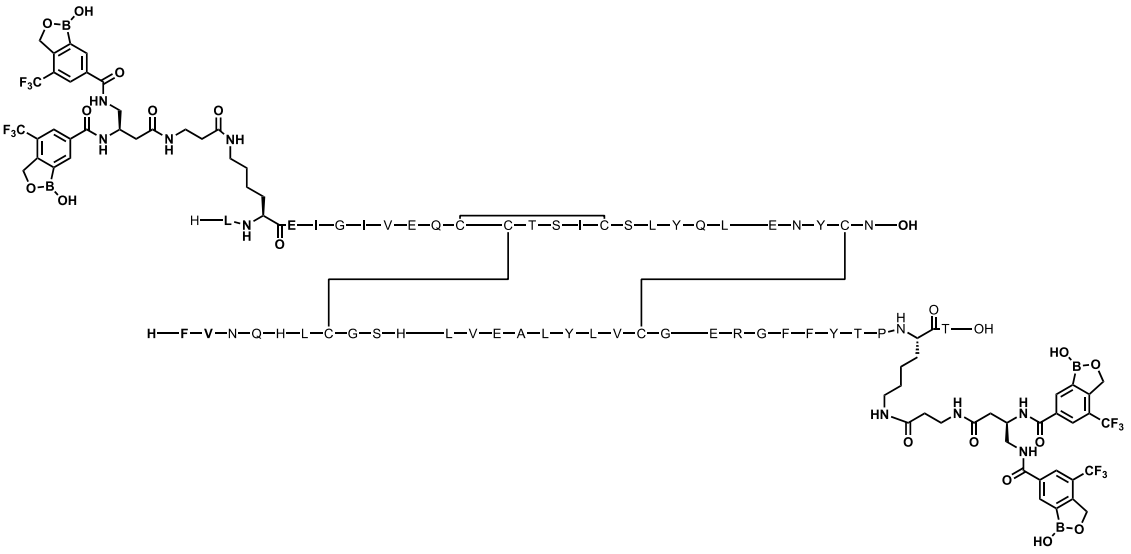
Ejemplo 798:



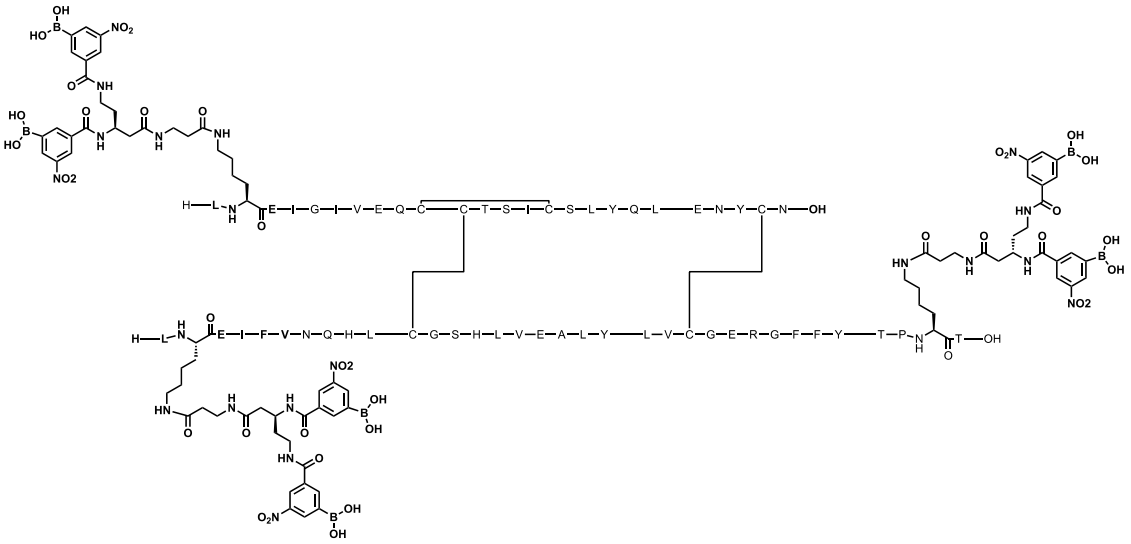
Ejemplo 799:



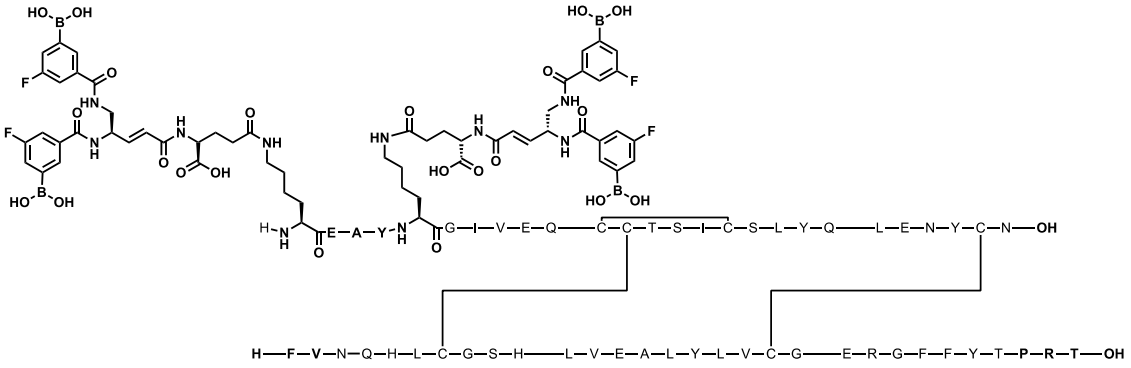
Ejemplo 800:



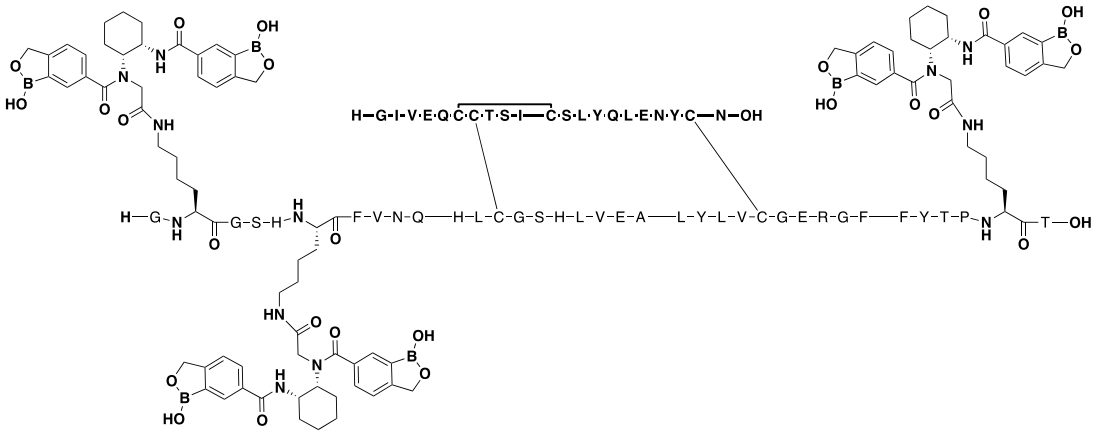
Ejemplo 801:



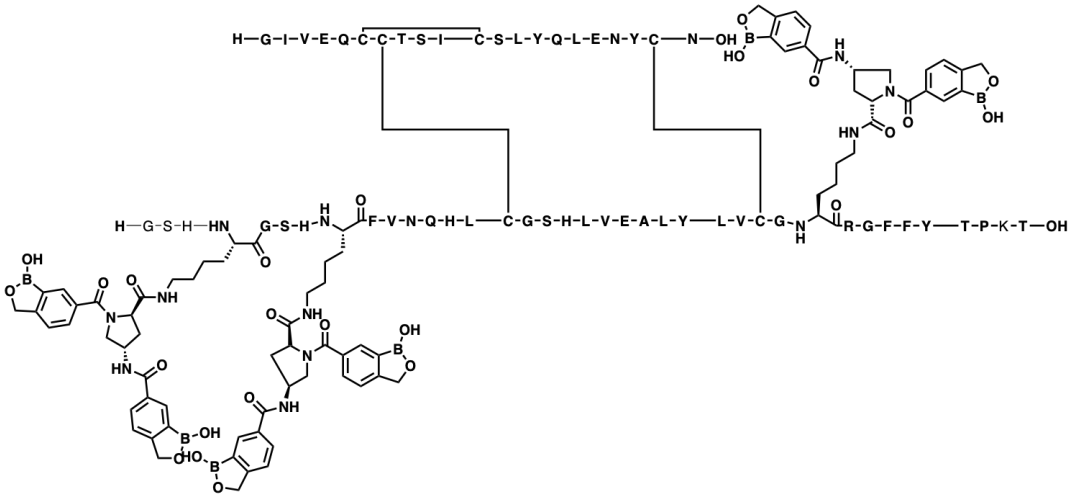
Ejemplo 802:



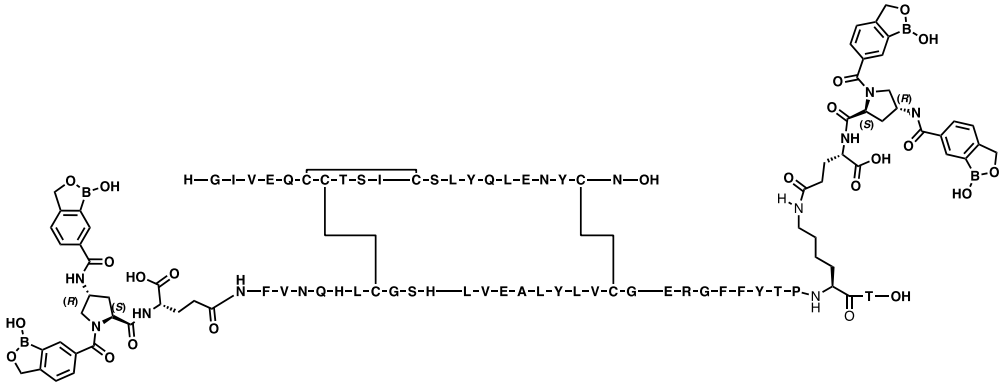
Ejemplo 803:



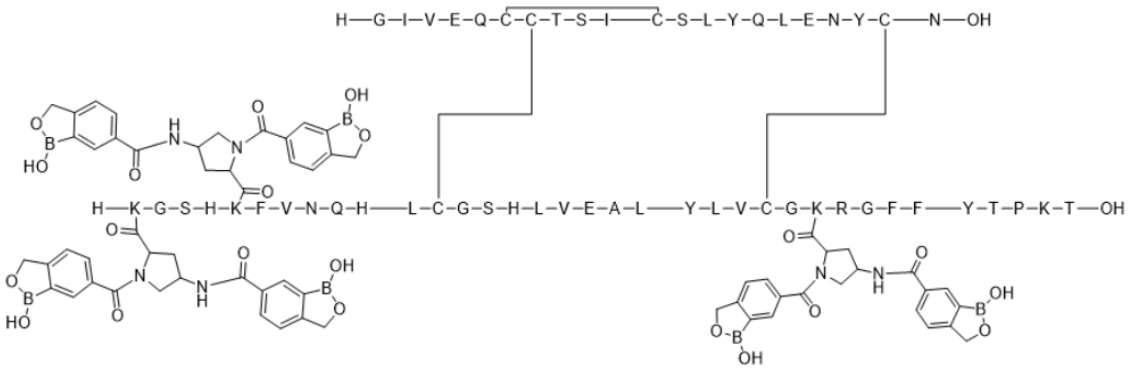
Ejemplo 804:



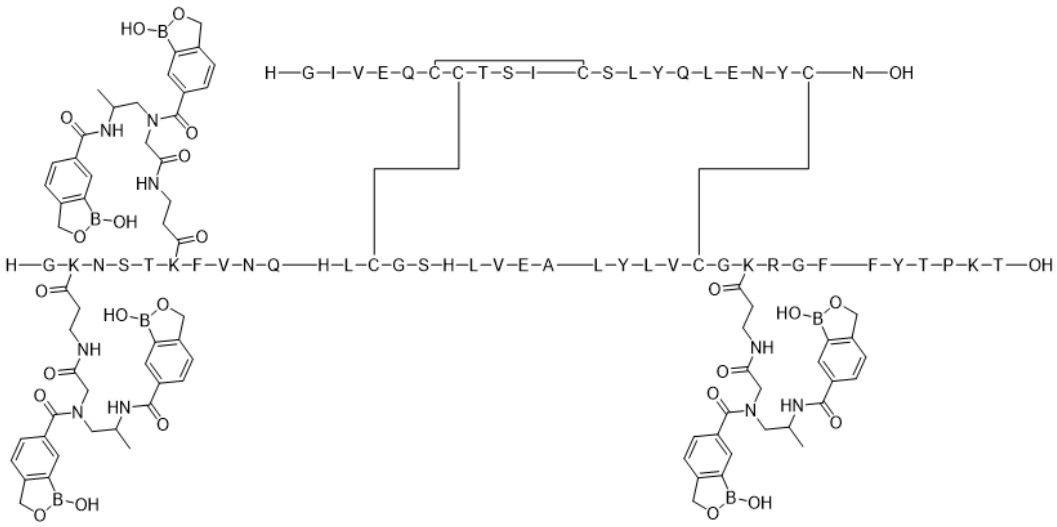
Ejemplo 805:



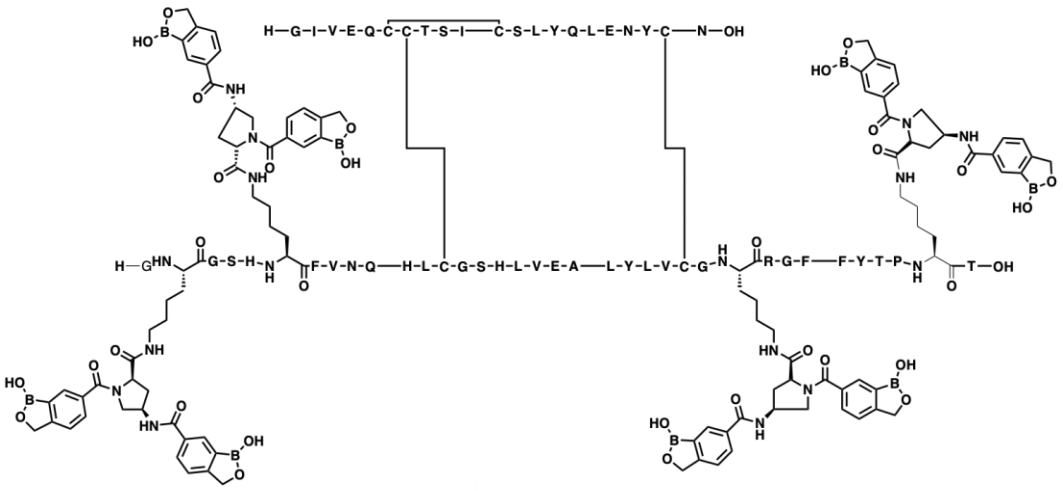
Ejemplo 806:



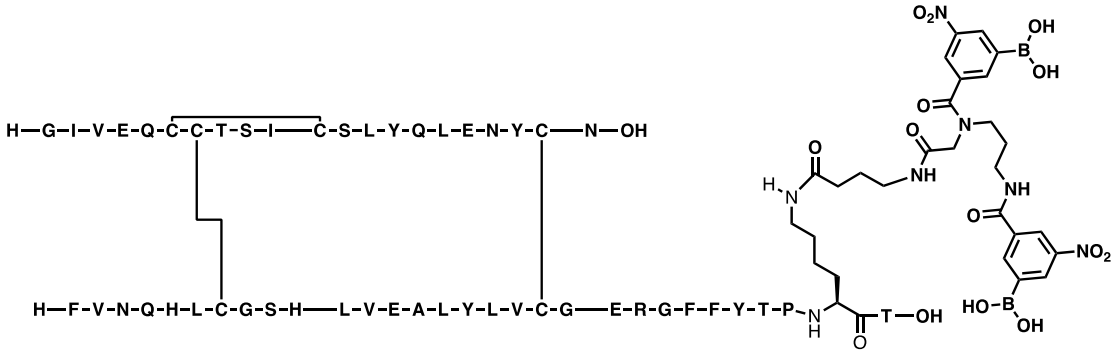
Ejemplo 807:



Ejemplo 808:

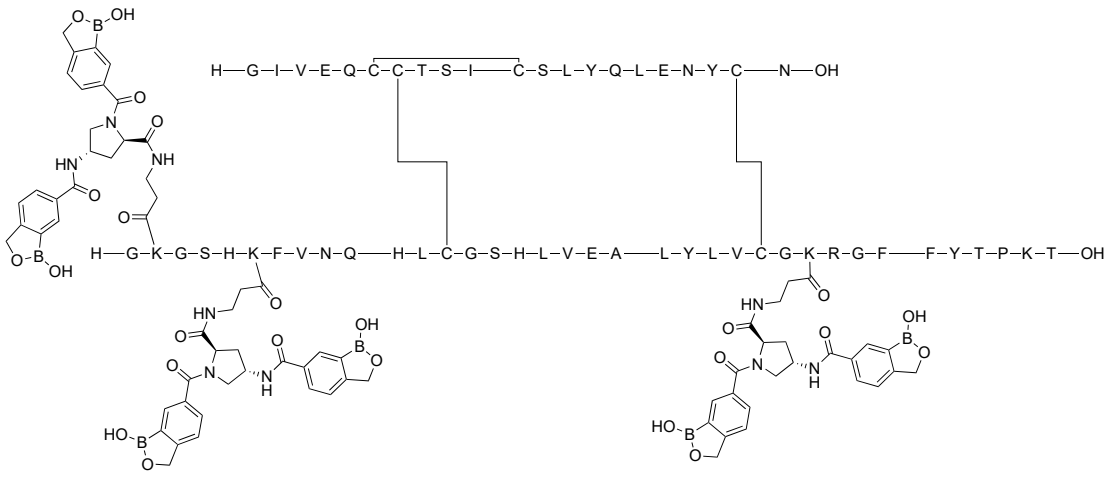


Ejemplo 809:

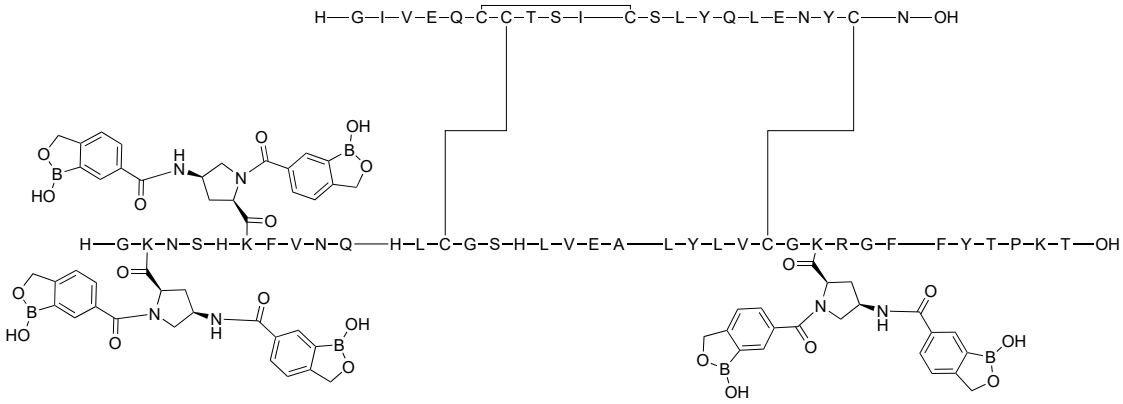


GSI - 094135

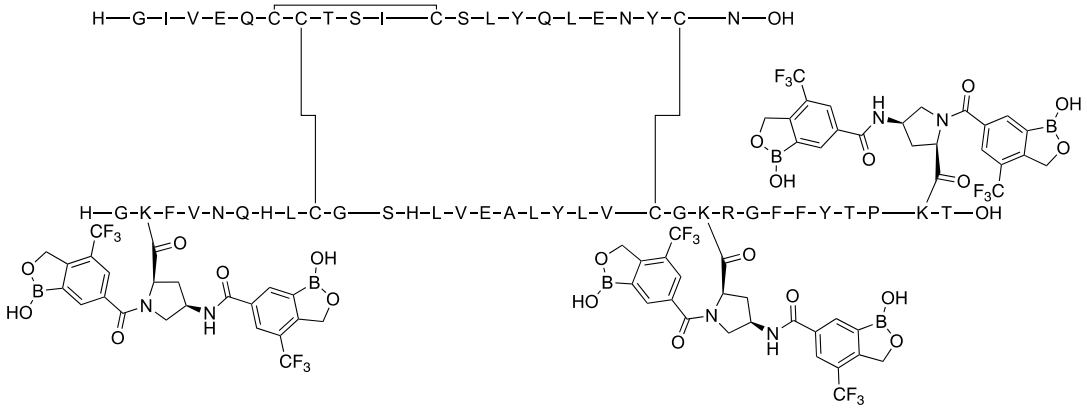
Ejemplo 810:



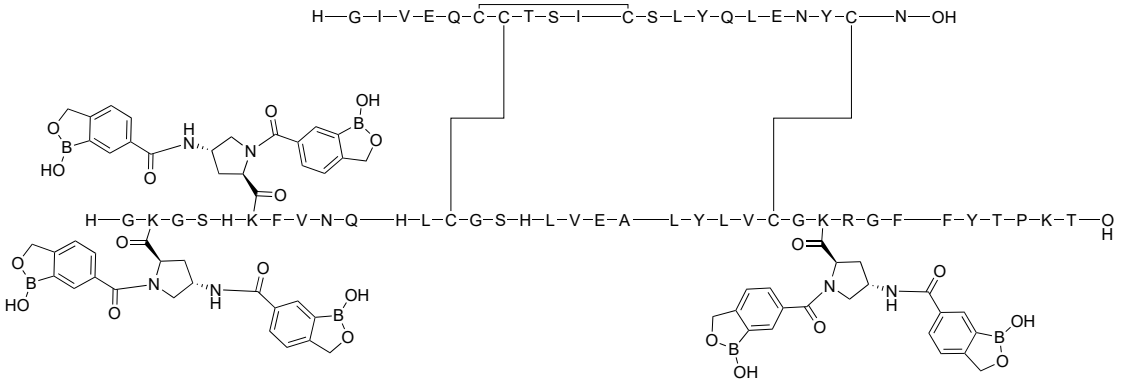
Ejemplo 811:



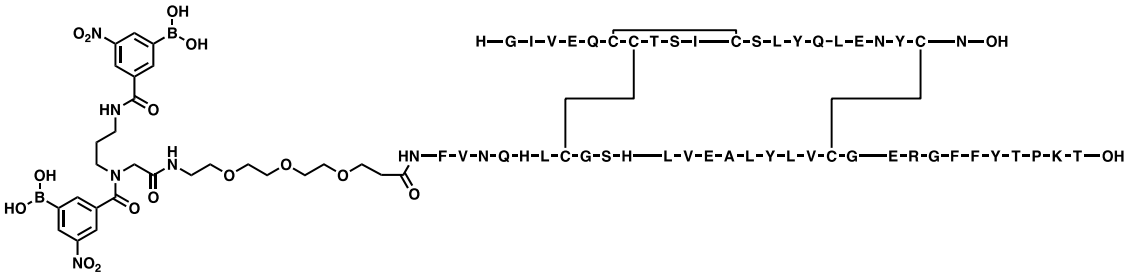
Ejemplo 812:



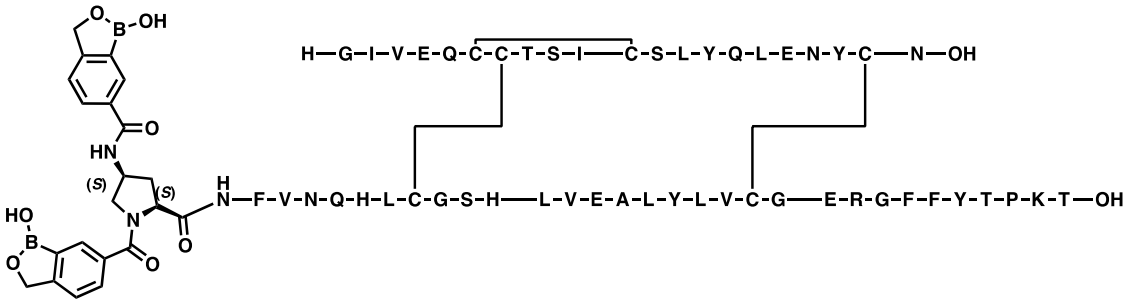
Ejemplo 813:



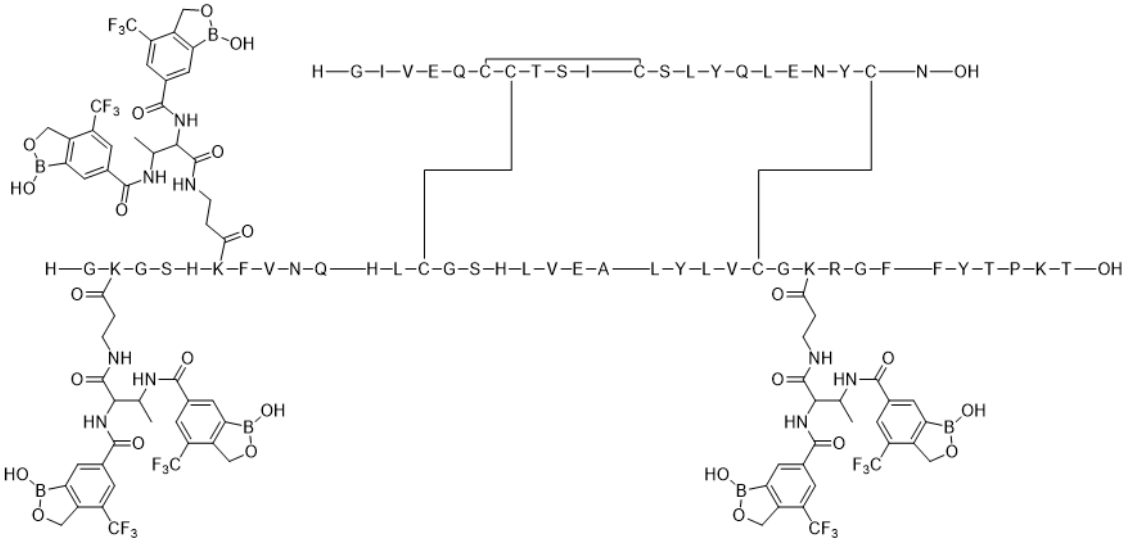
Ejemplo 814:



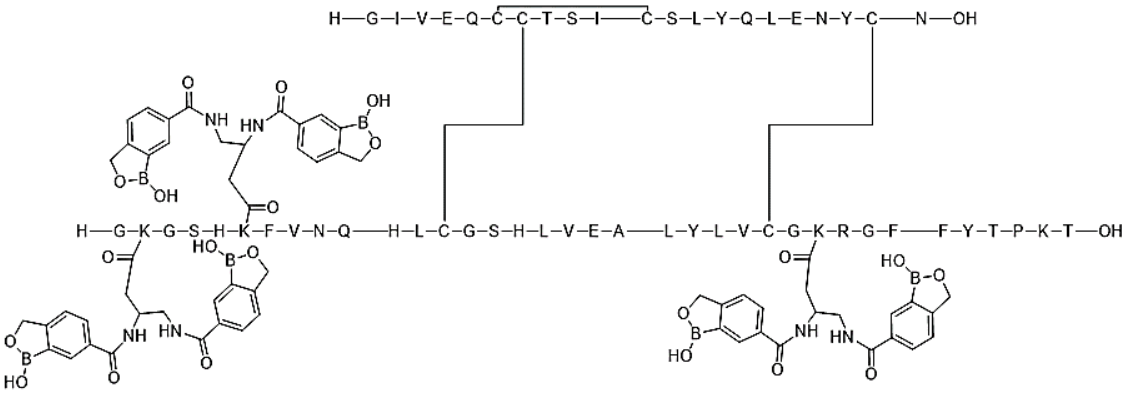
Ejemplo 815:



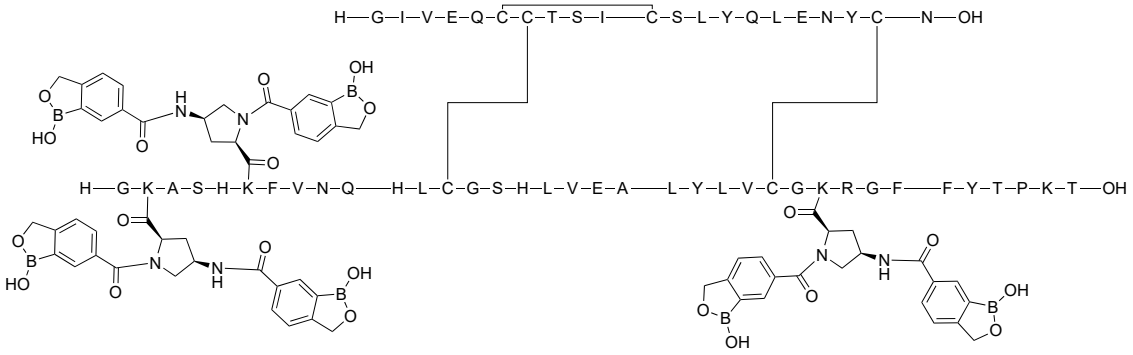
Ejemplo 816:



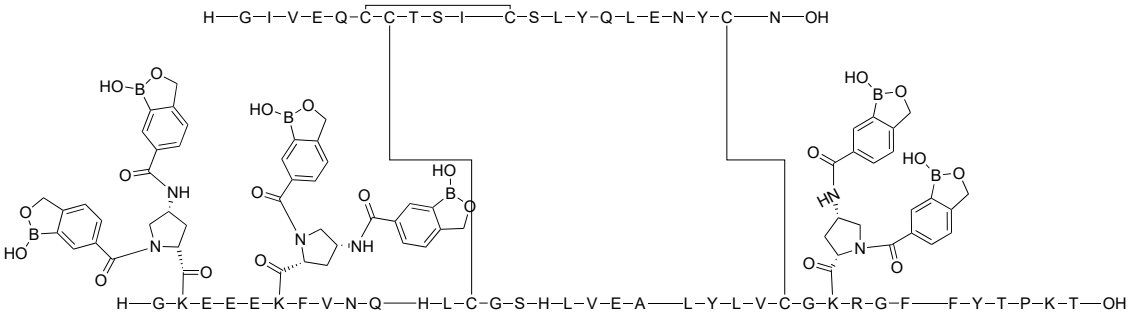
Ejemplo 817:



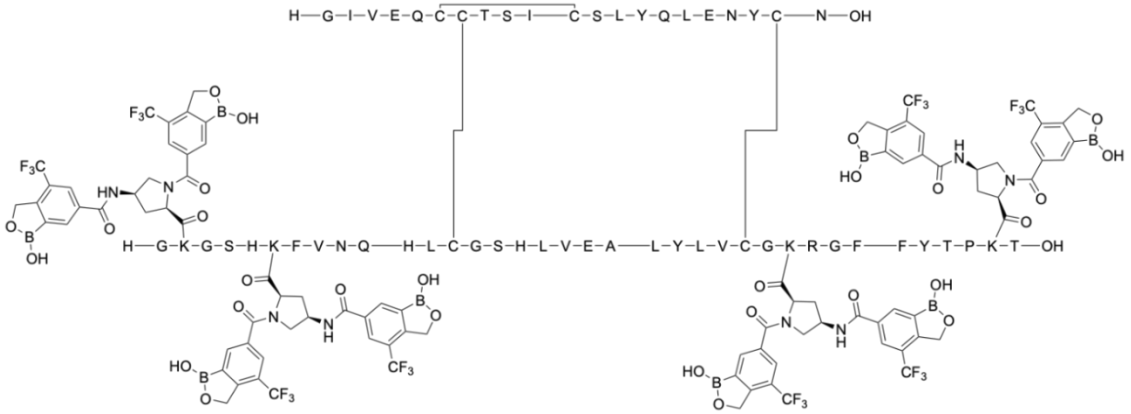
Ejemplo 818:



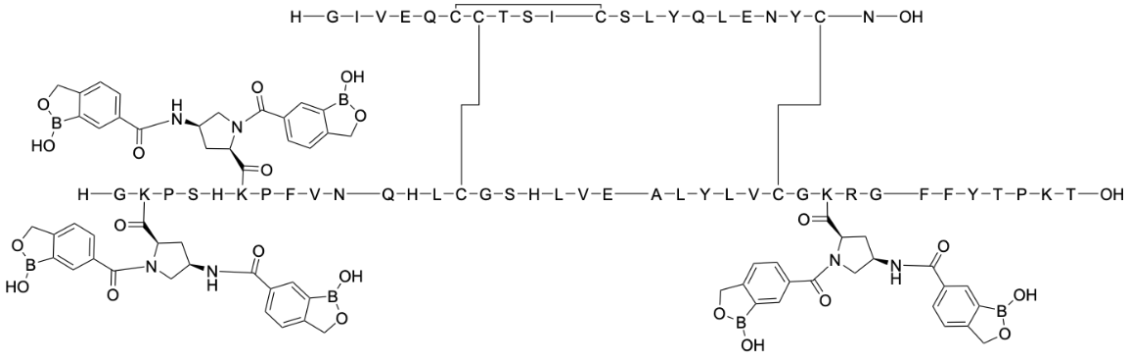
Ejemplo 819:



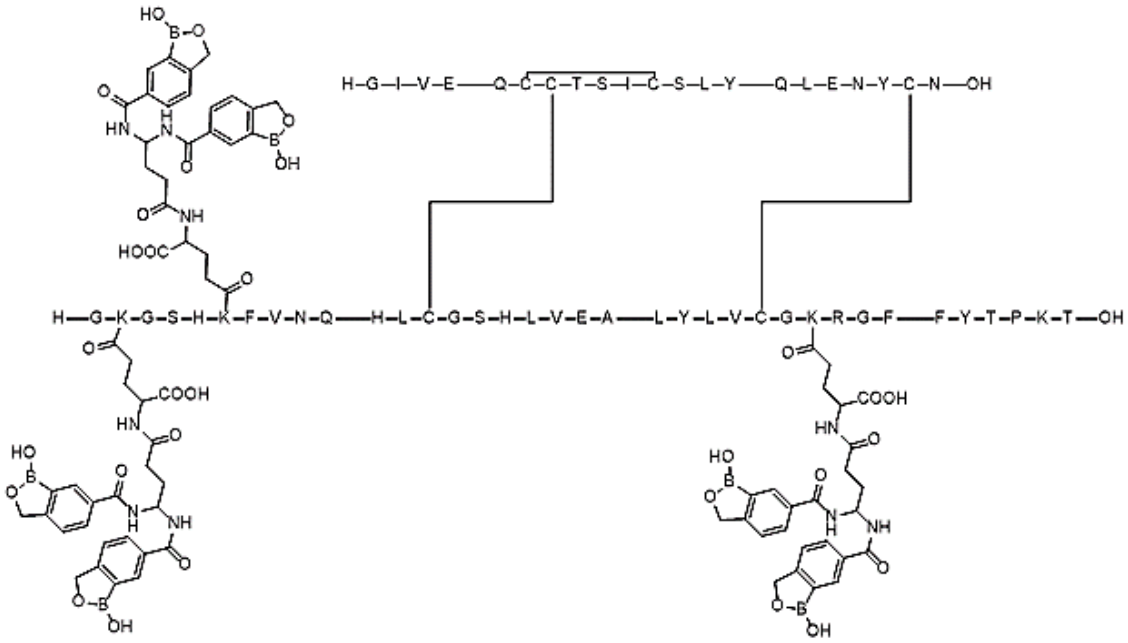
Ejemplo 820:



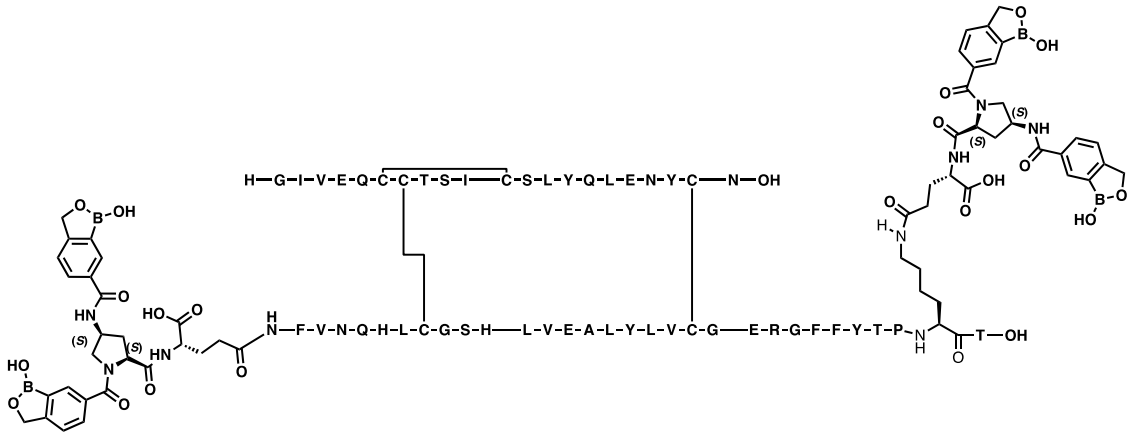
Ejemplo 821:



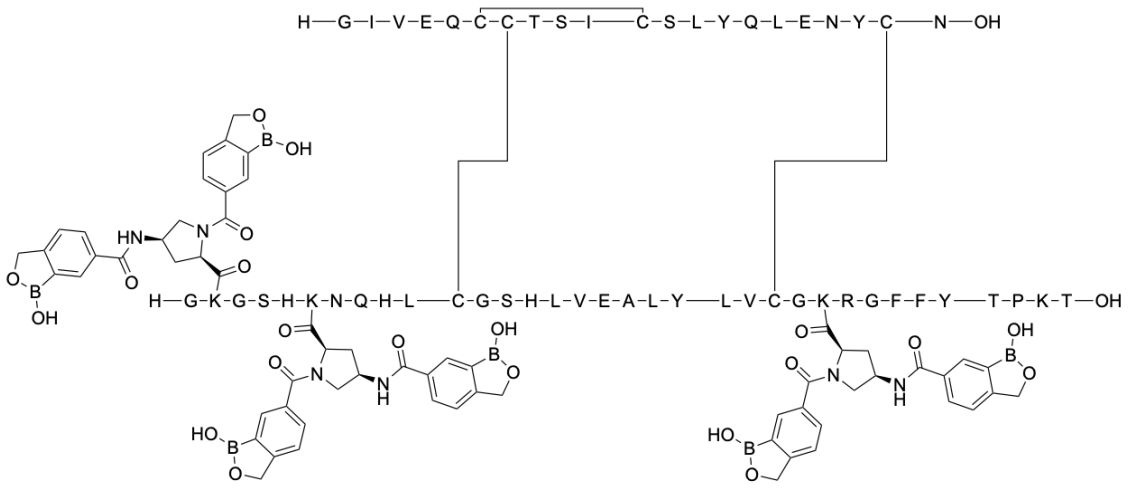
Ejemplo 822:



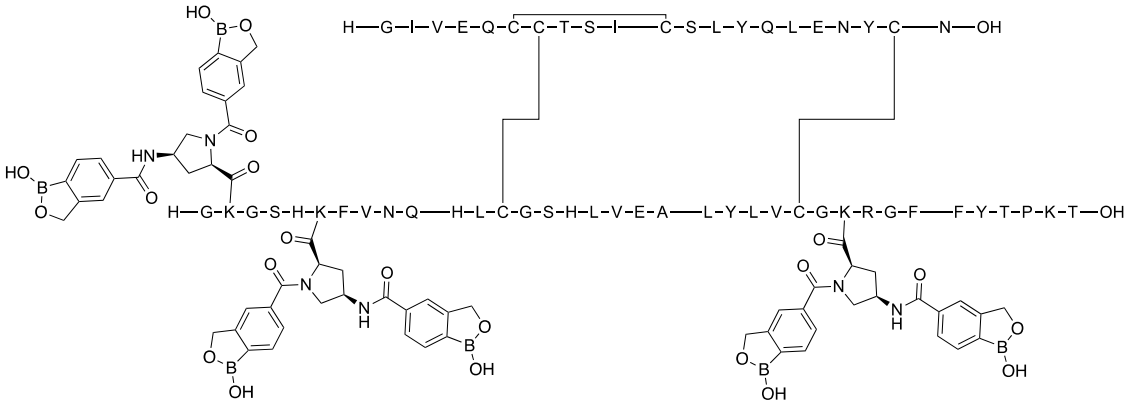
Ejemplo 823:



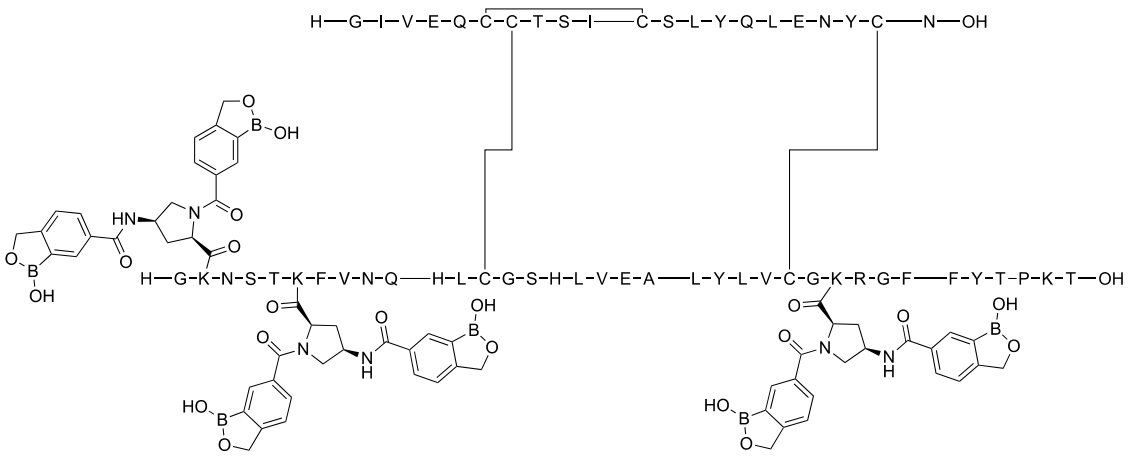
Ejemplo 824:



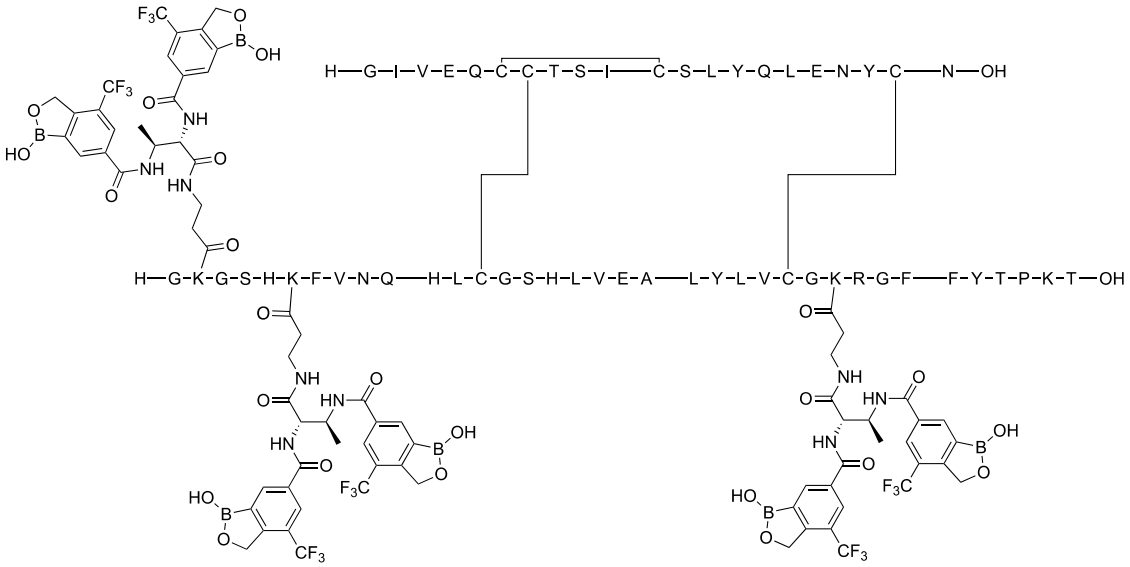
Ejemplo 825:



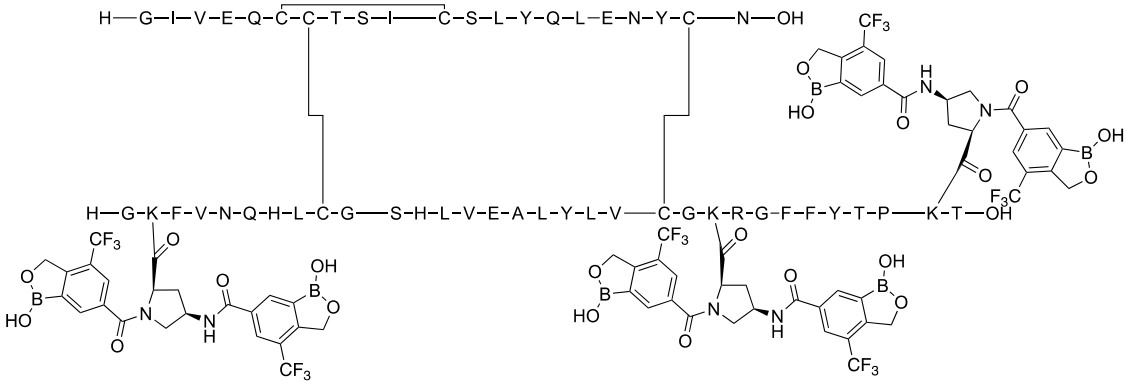
Ejemplo 826:



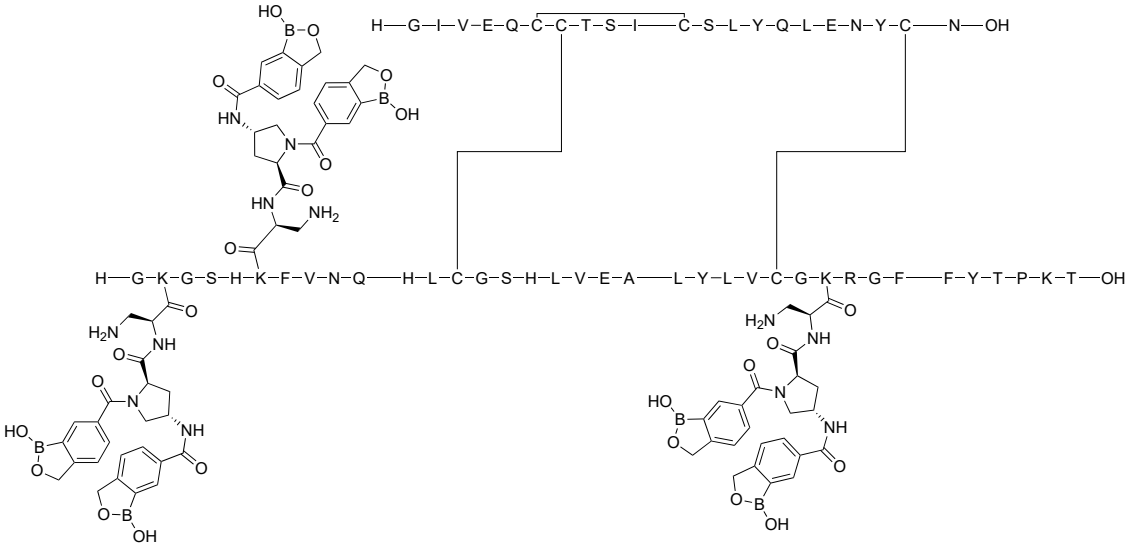
Ejemplo 827:



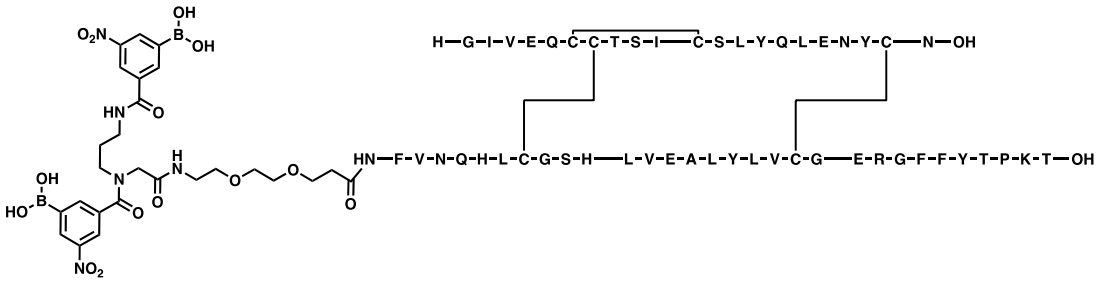
Ejemplo 828:



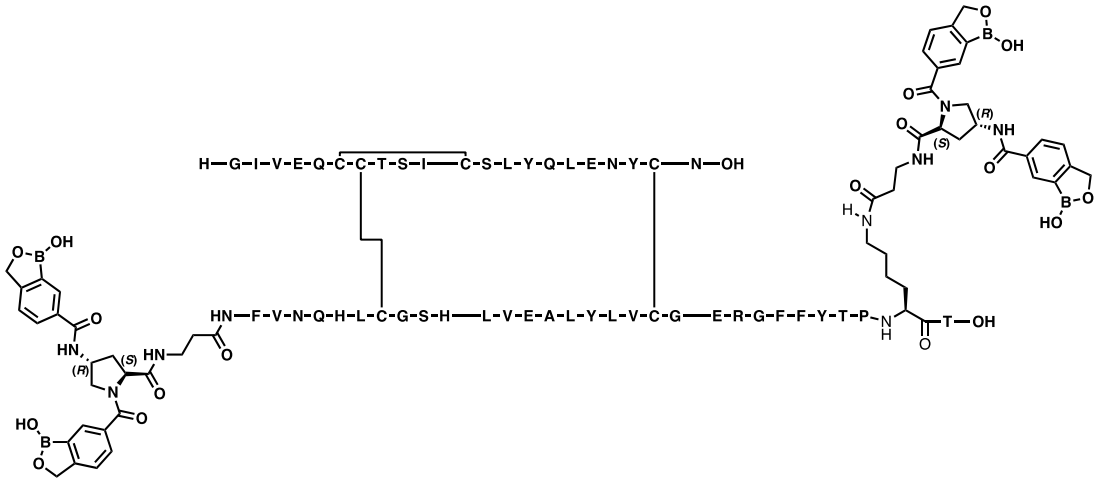
Ejemplo 829:



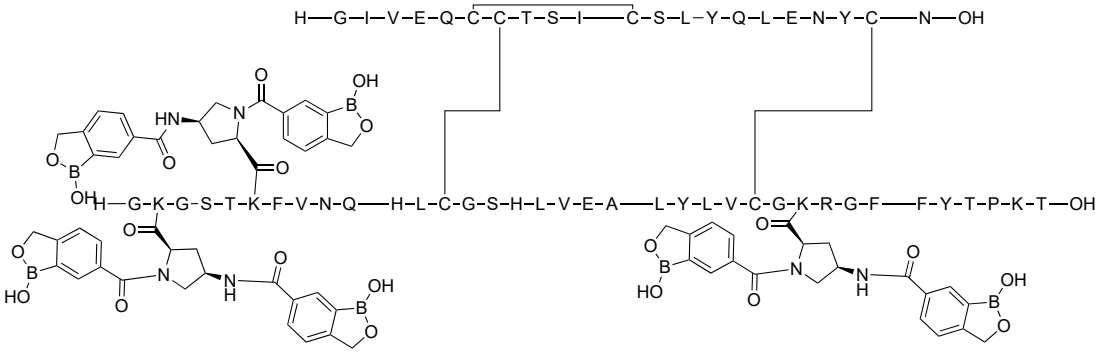
Ejemplo 830:



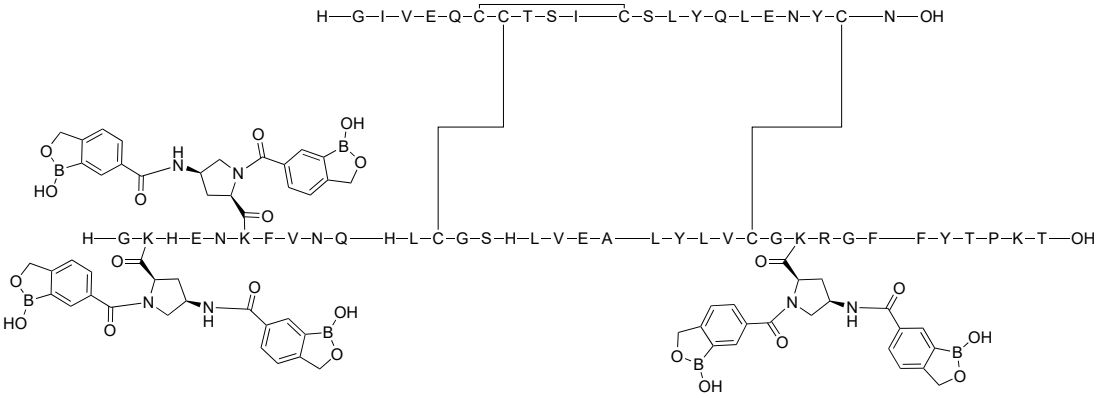
Ejemplo 831:



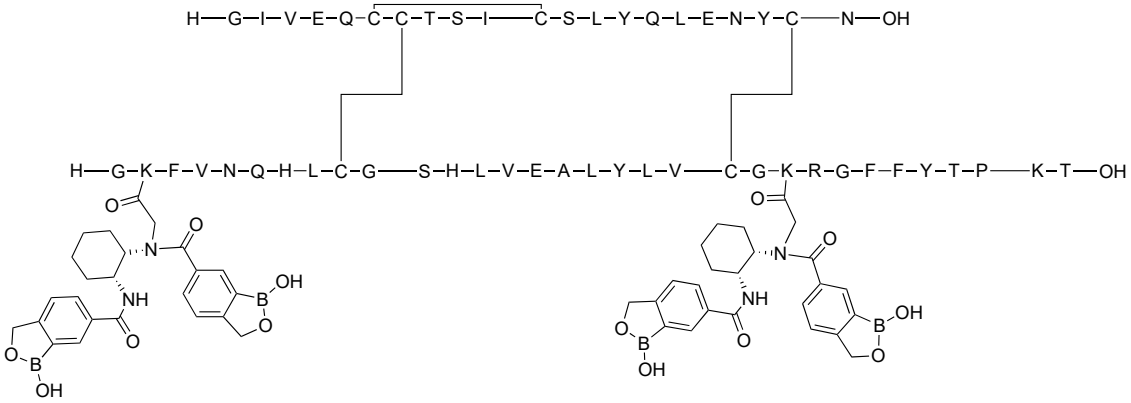
Ejemplo 832:



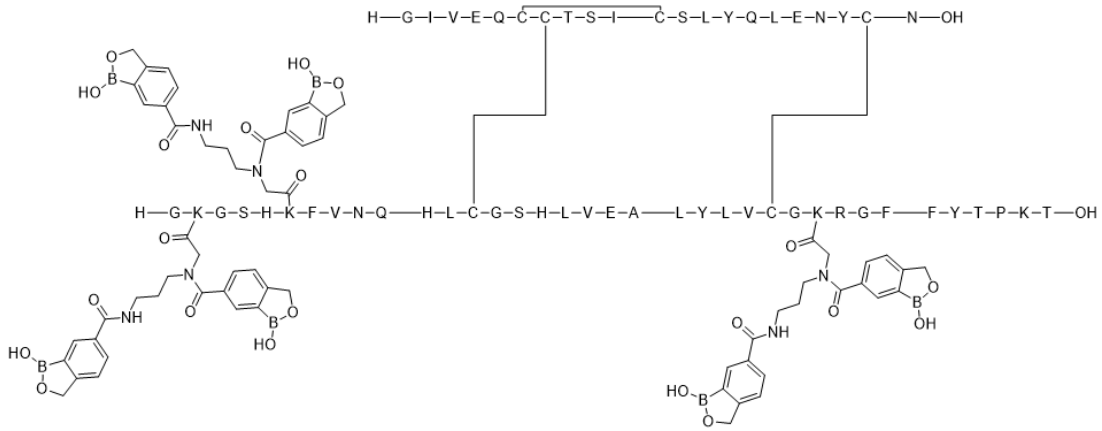
Ejemplo 833:



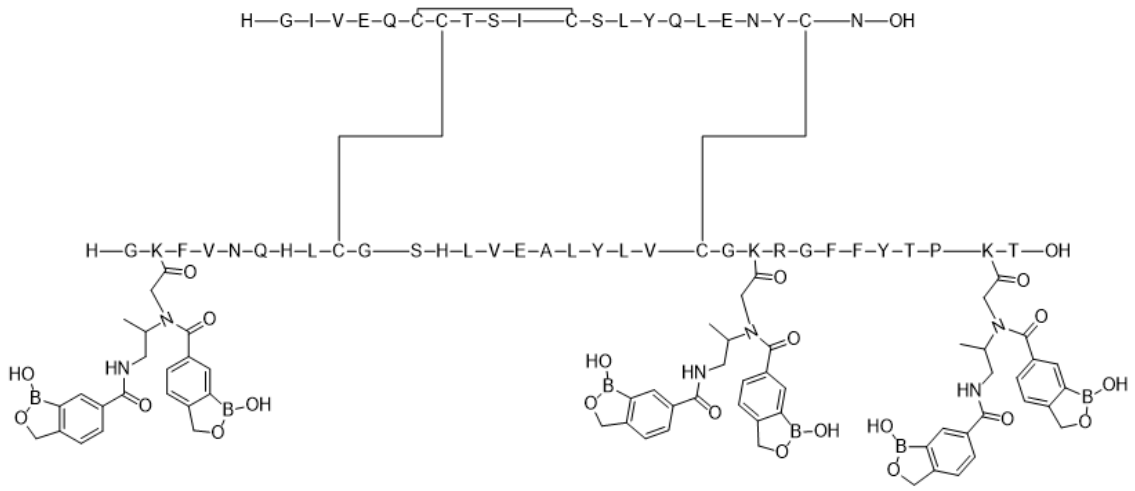
Ejemplo 834:



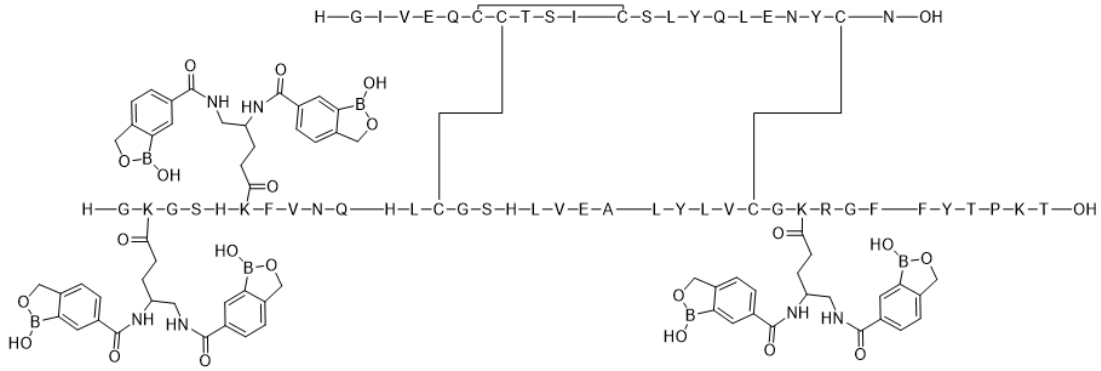
Ejemplo 835:



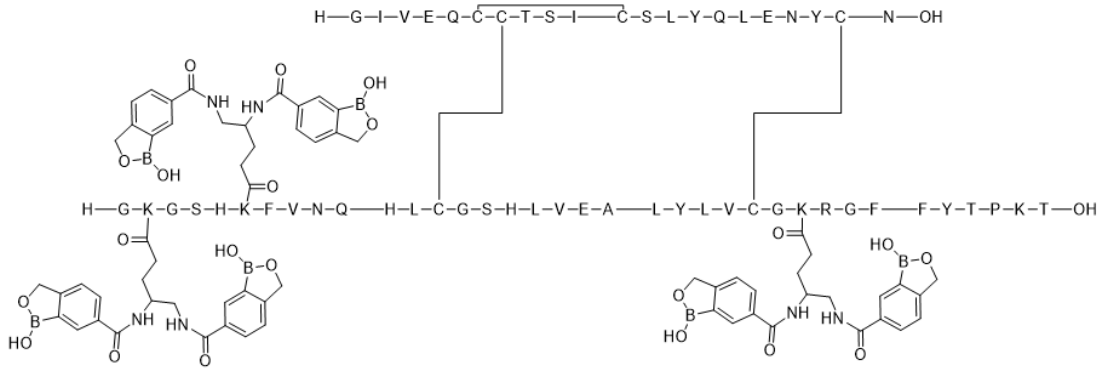
Ejemplo 836:



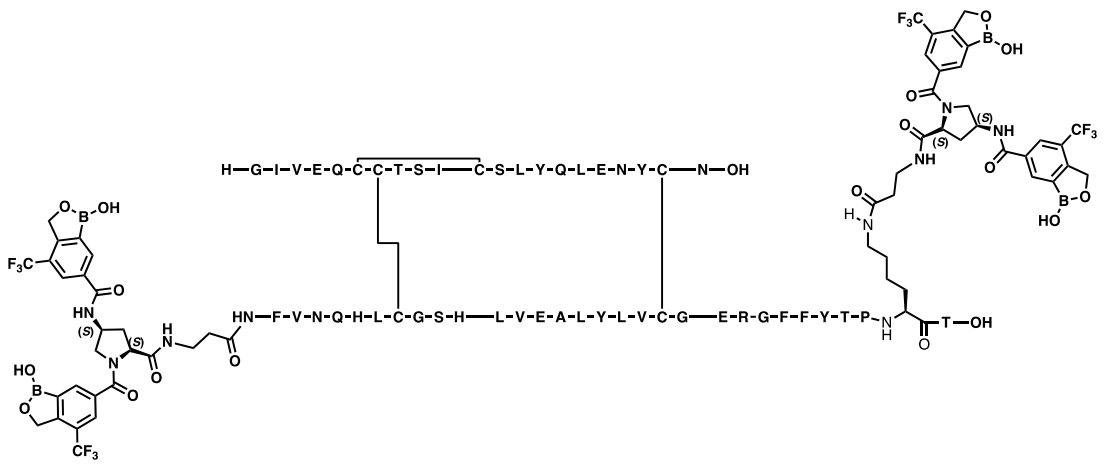
Ejemplo 837:



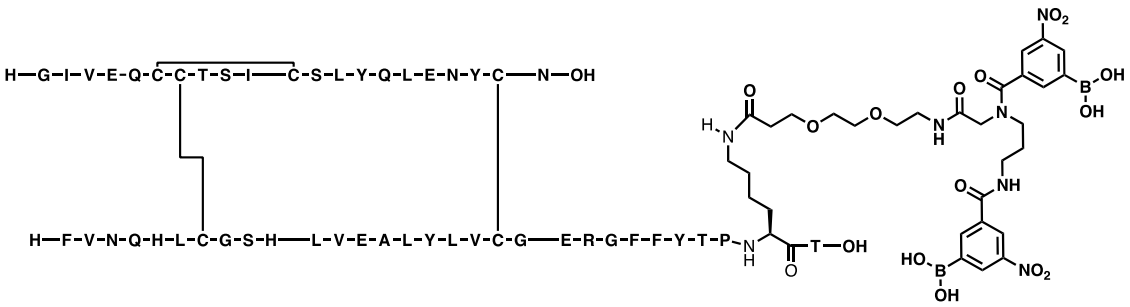
Ejemplo 838:



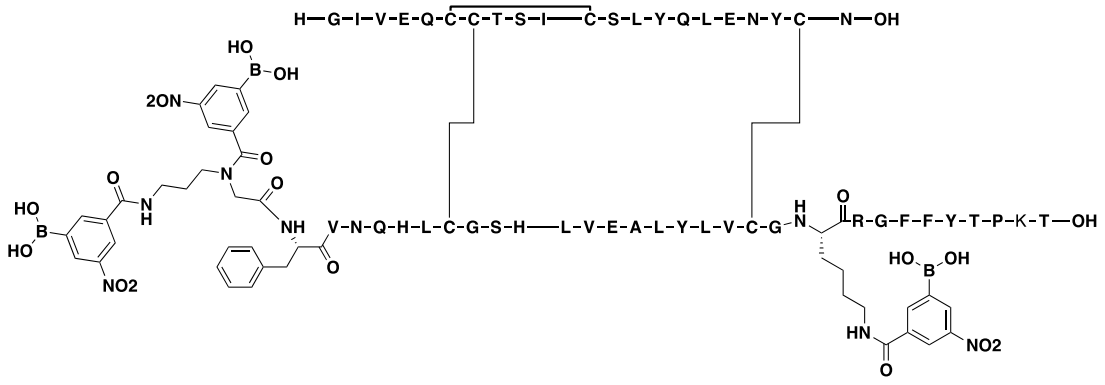
Ejemplo 839:



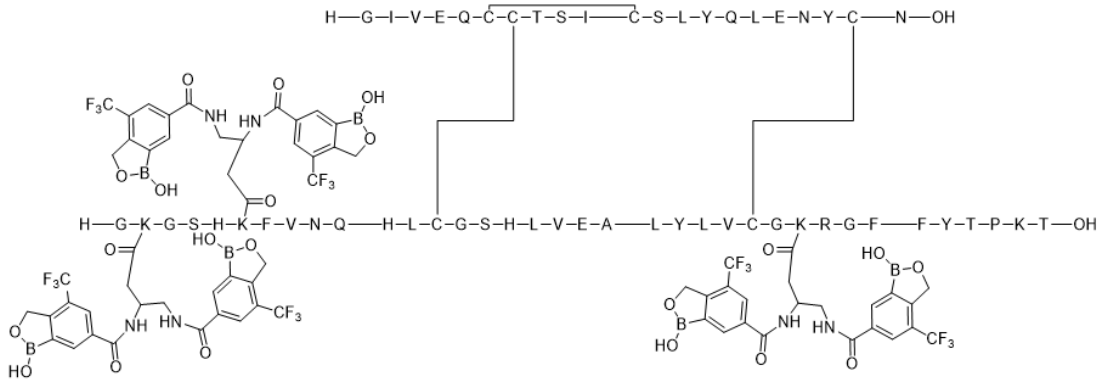
Ejemplo 840:



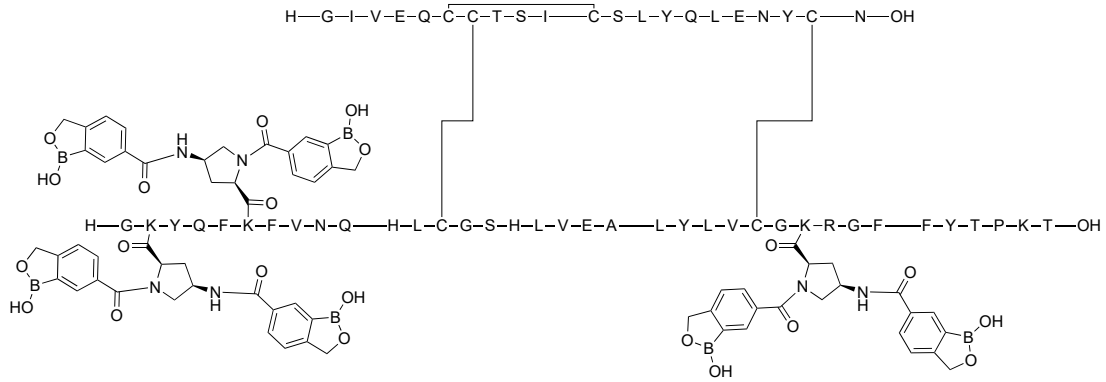
Ejemplo 841:



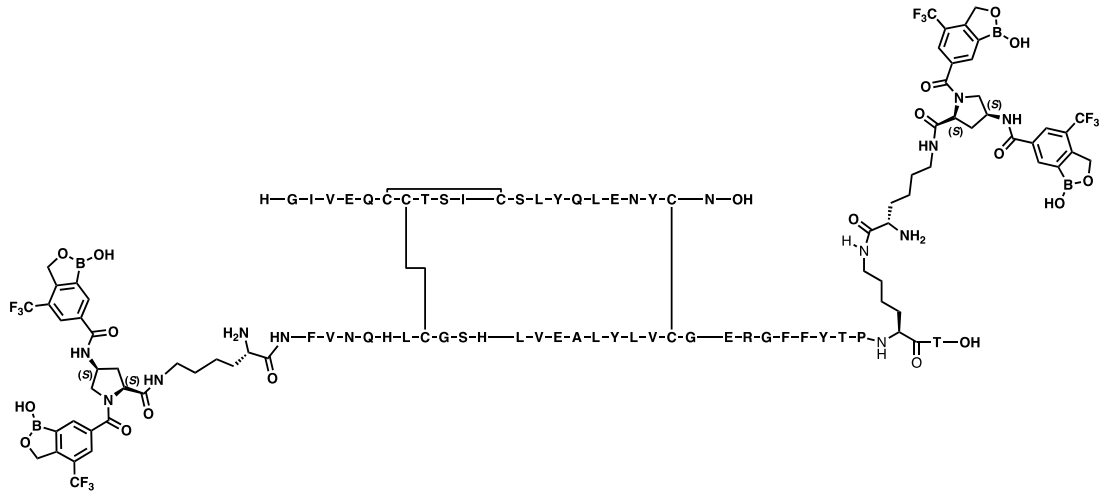
Ejemplo 842:



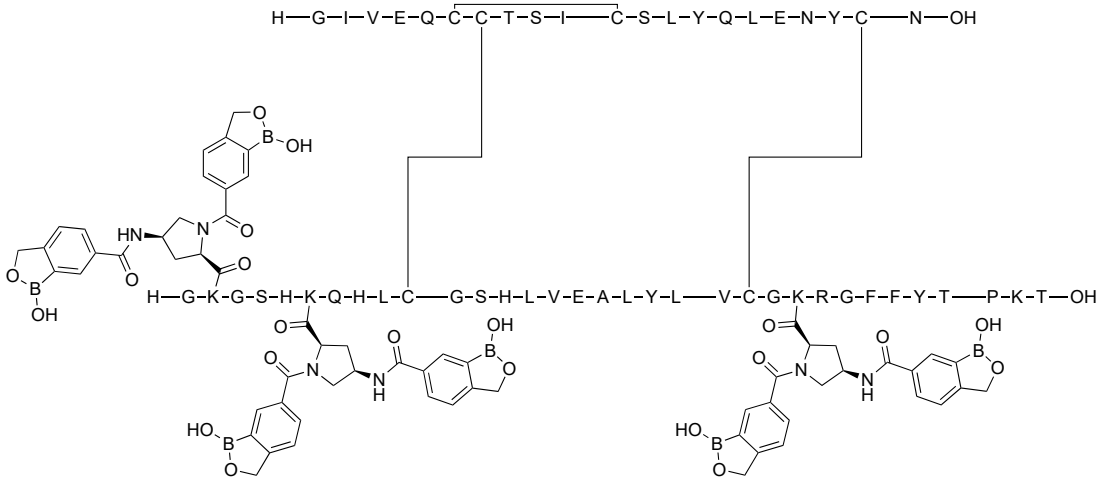
Ejemplo 843:



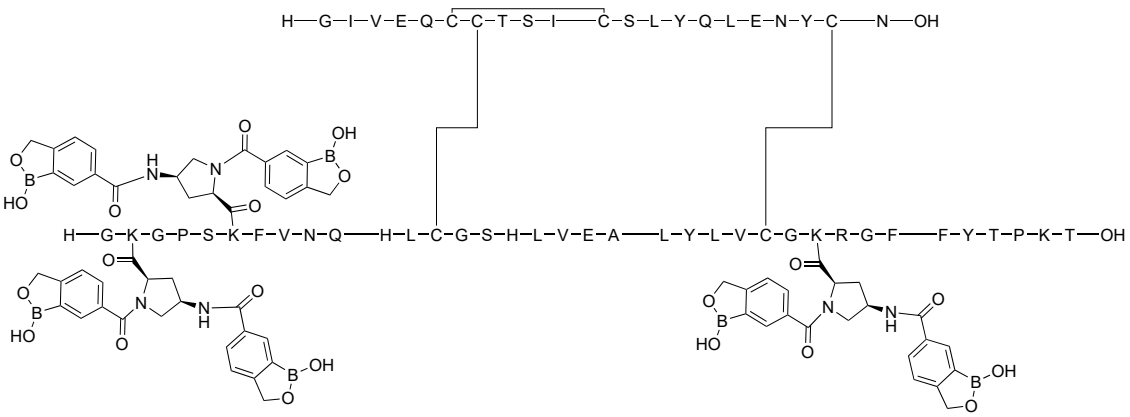
Ejemplo 844:



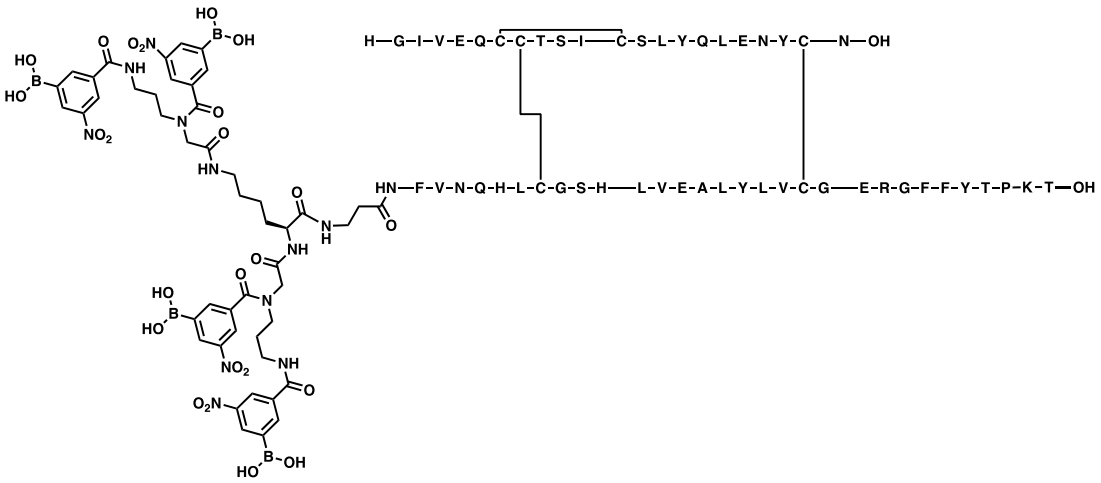
Ejemplo 845:



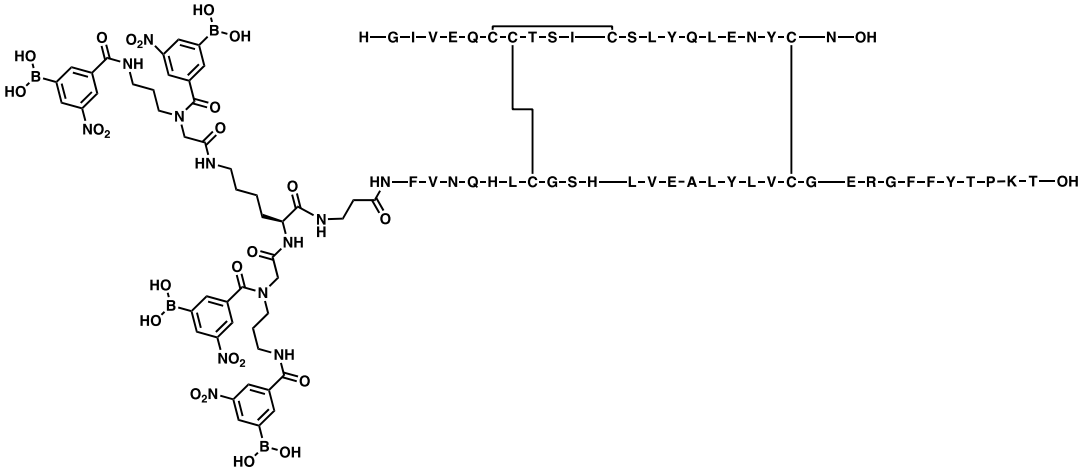
Ejemplo 846:



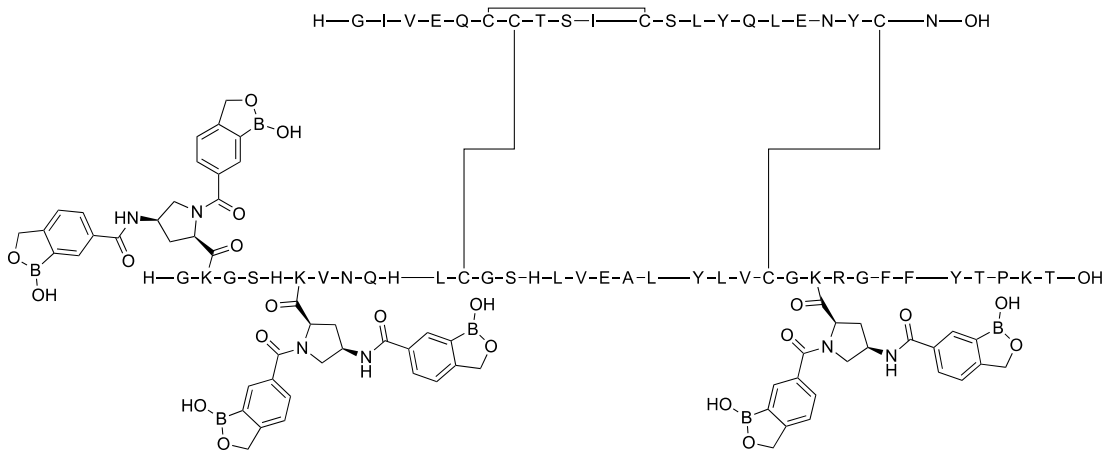
Ejemplo 847:



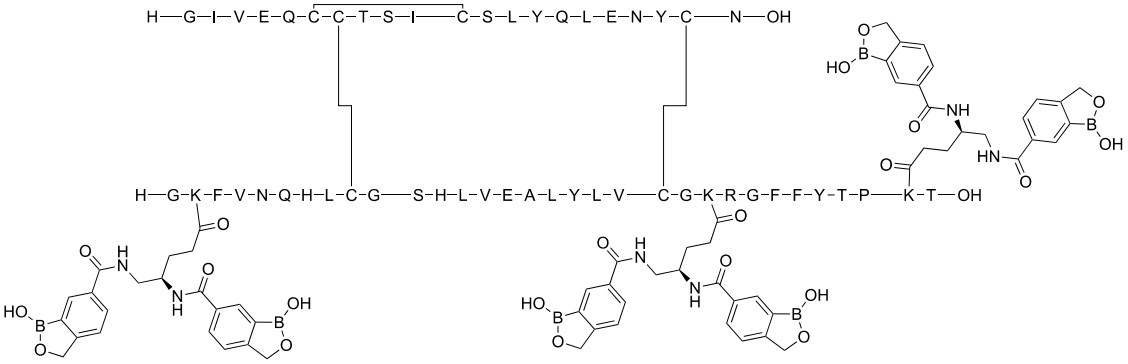
Ejemplo 848:



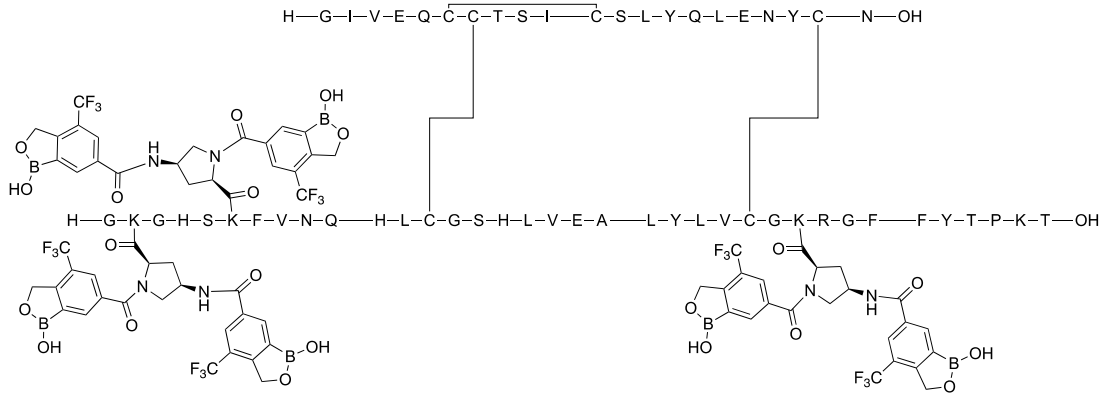
Ejemplo 849:



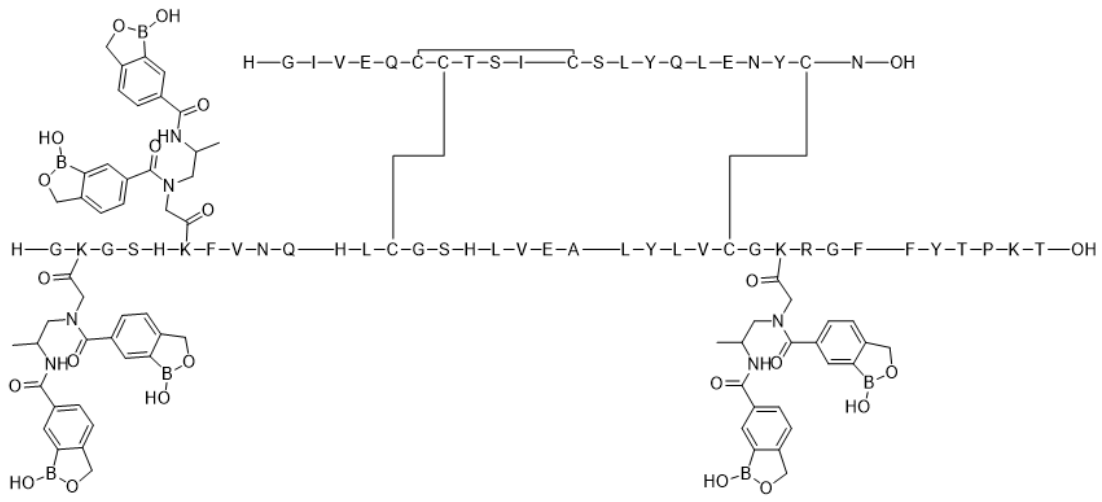
Ejemplo 850:



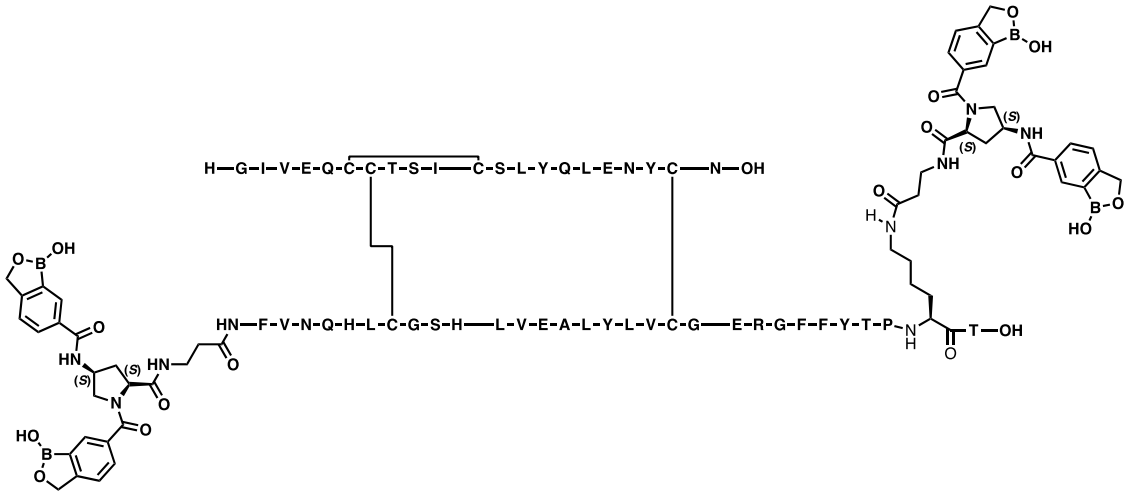
Ejemplo 851:



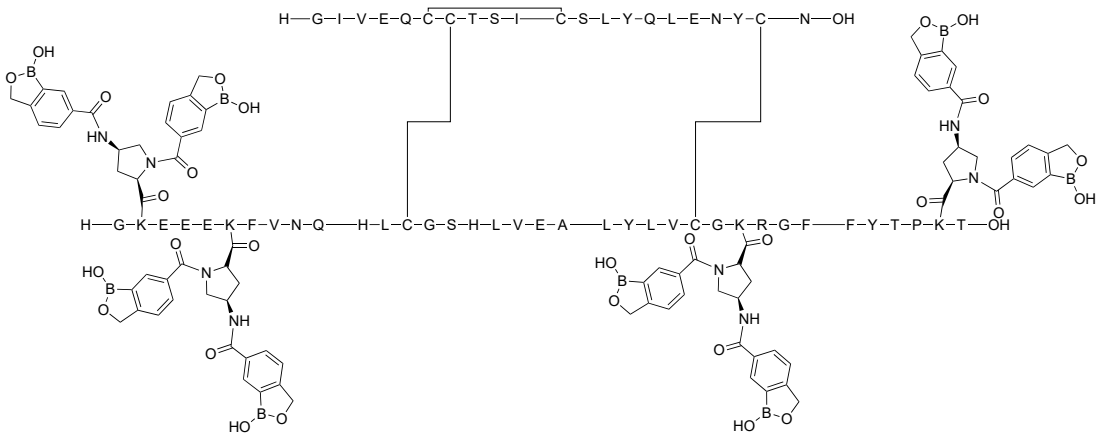
Ejemplo 852:



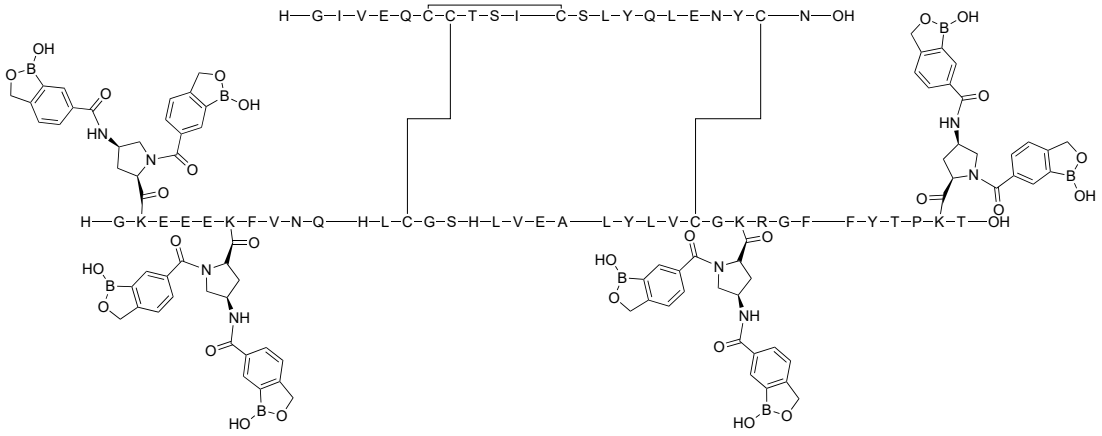
Ejemplo 853:



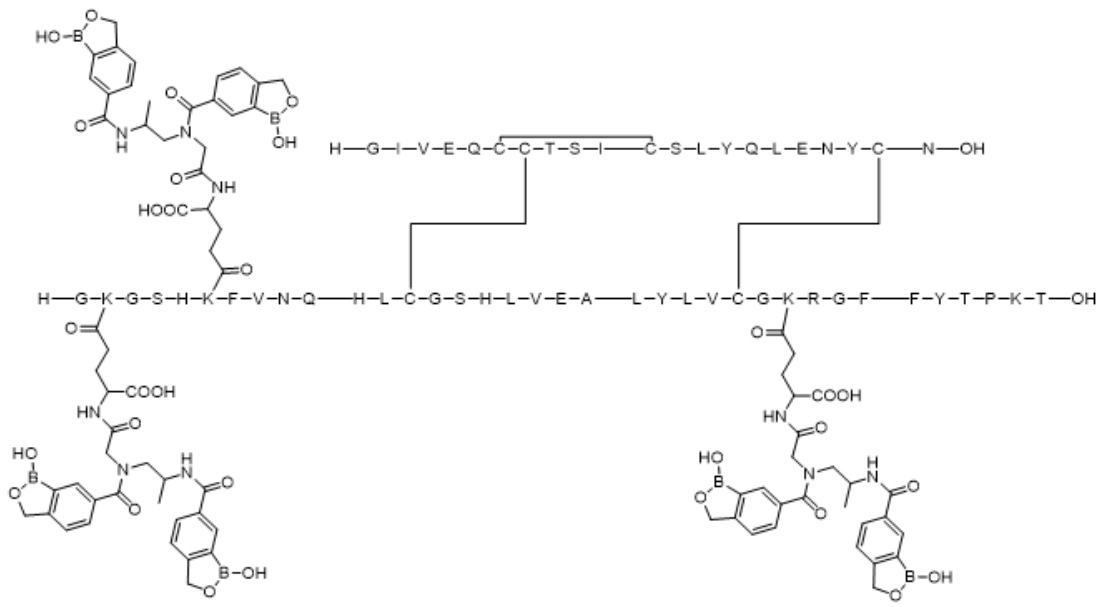
Ejemplo 854:



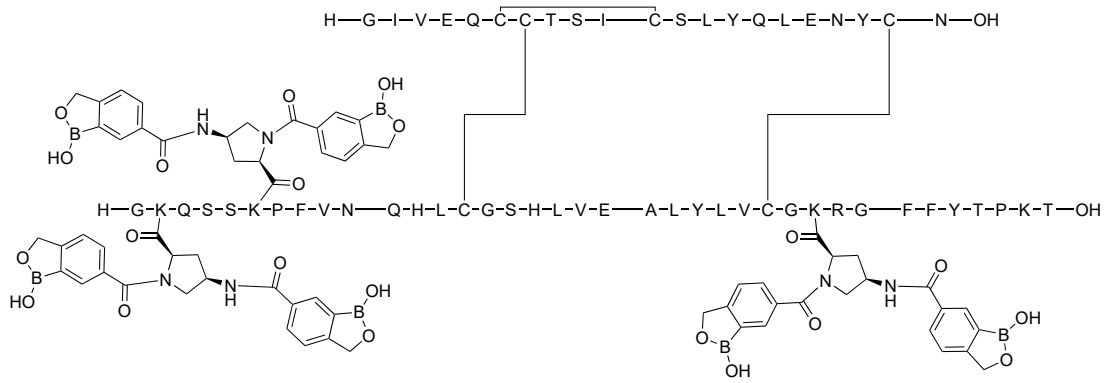
Ejemplo 855:



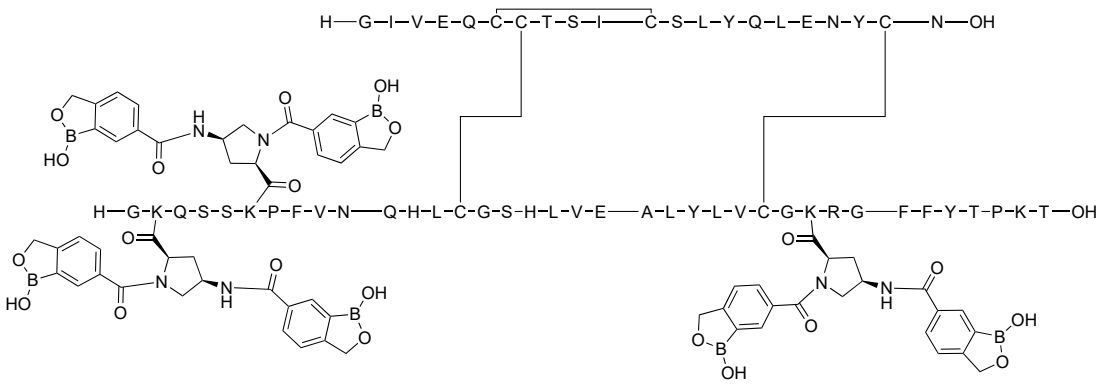
Ejemplo 856:



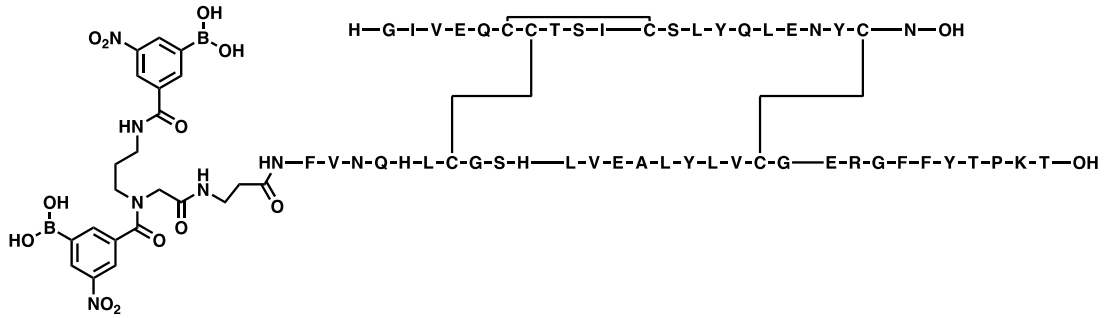
Ejemplo 857:



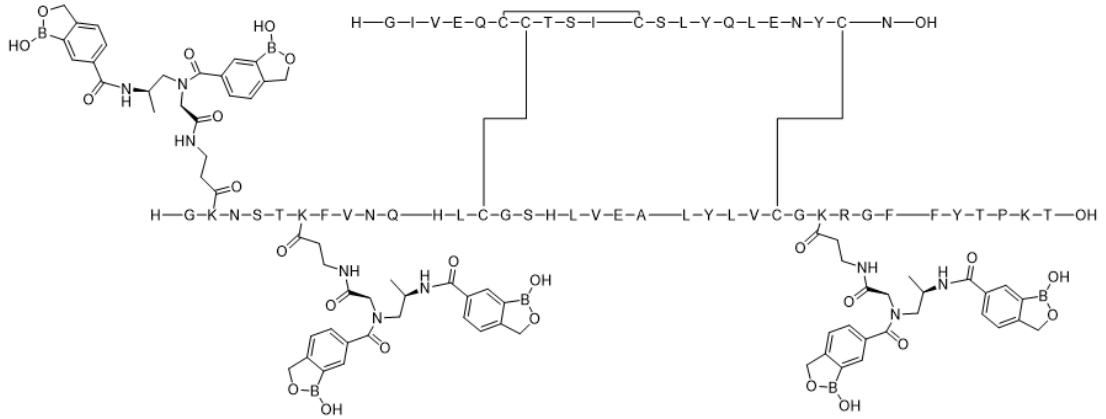
Ejemplo 858:



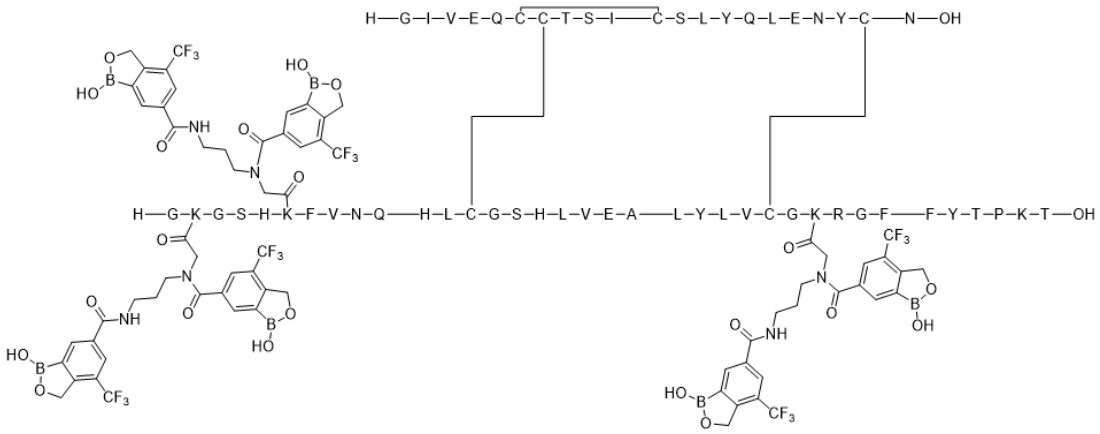
Ejemplo 859:



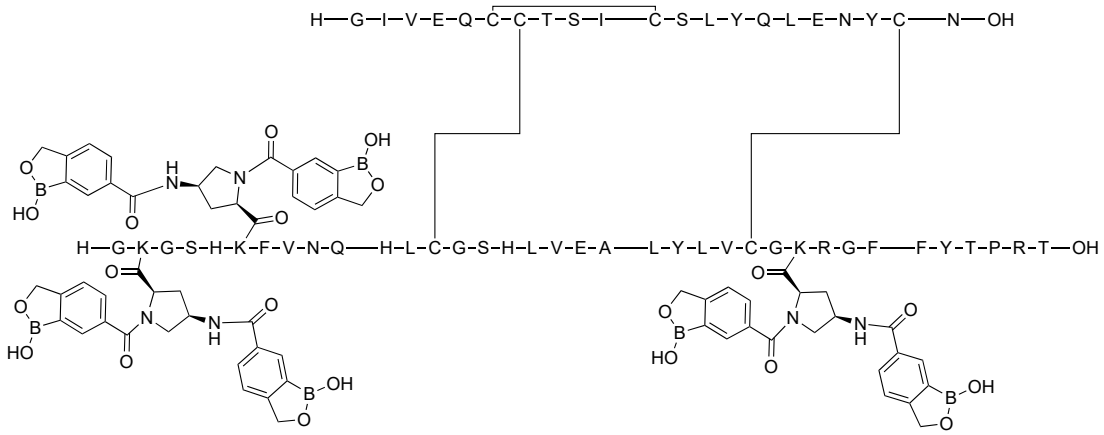
Ejemplo 860:



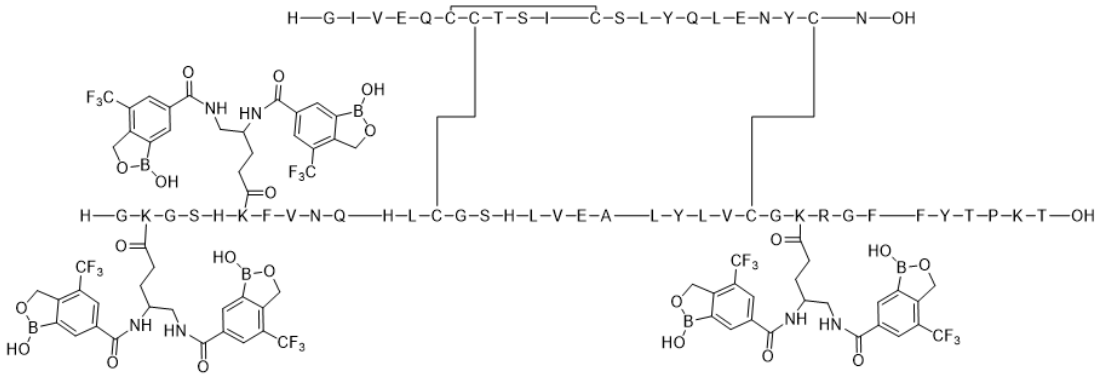
Ejemplo 861:



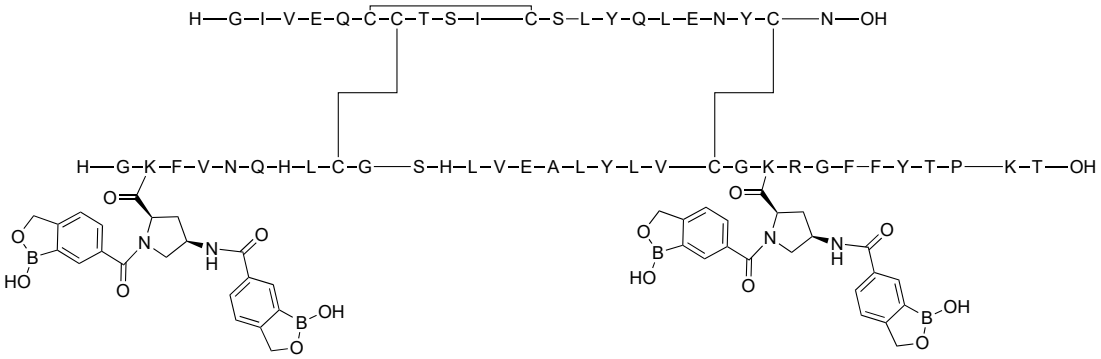
Ejemplo 862:



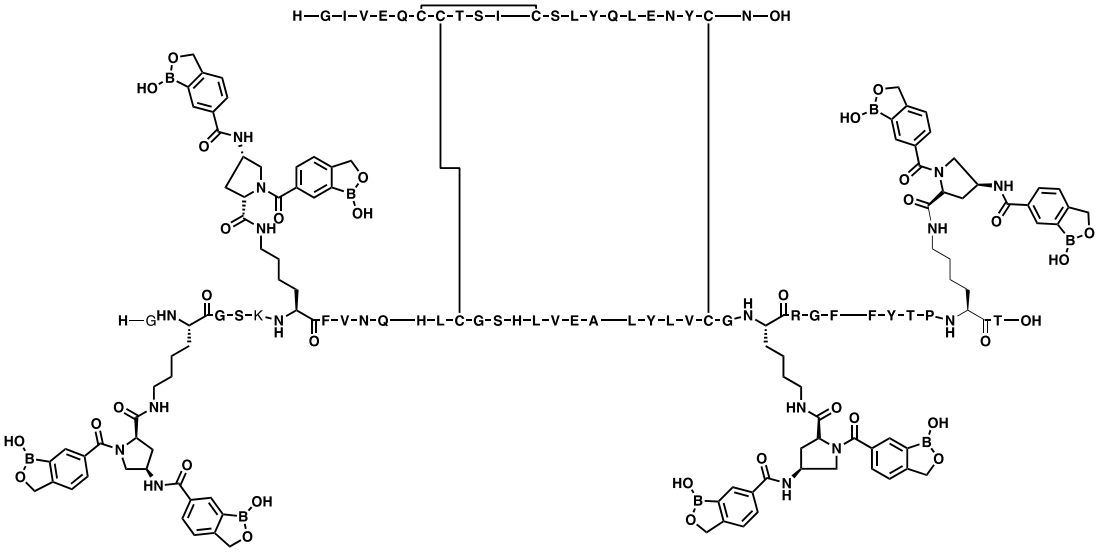
Ejemplo 863:



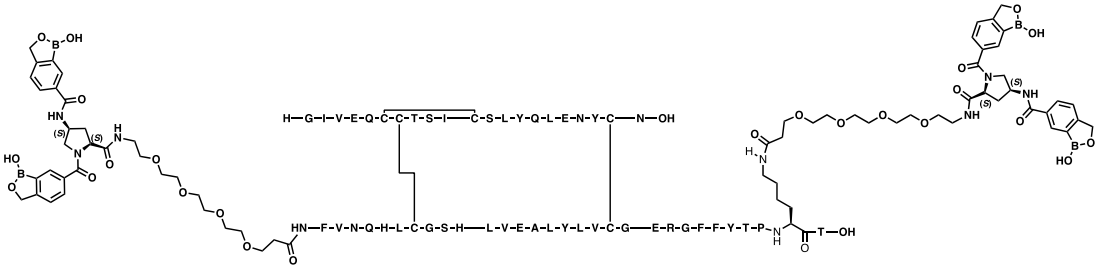
Ejemplo 864:



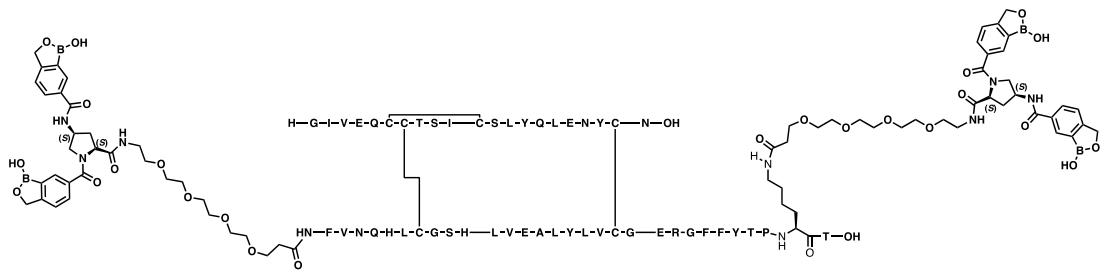
Ejemplo 865:



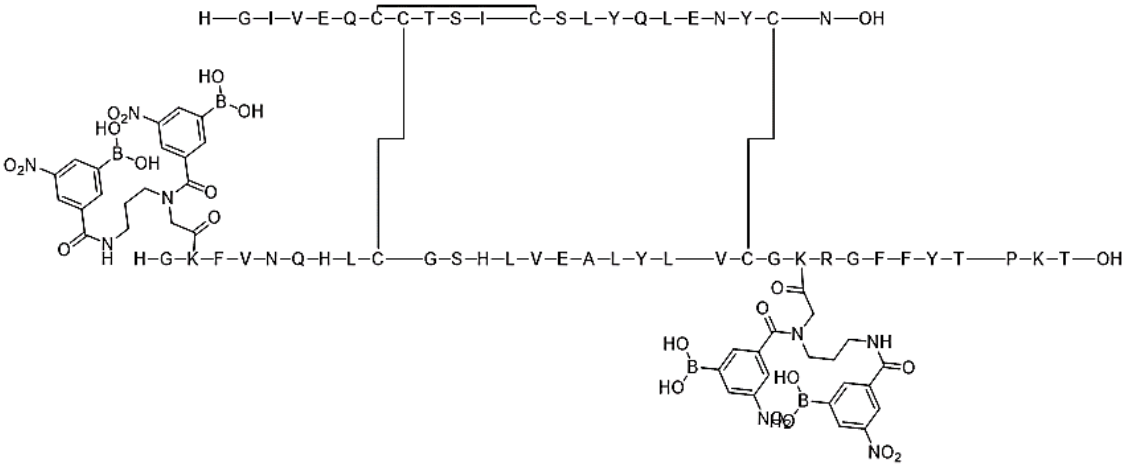
Ejemplo 866:



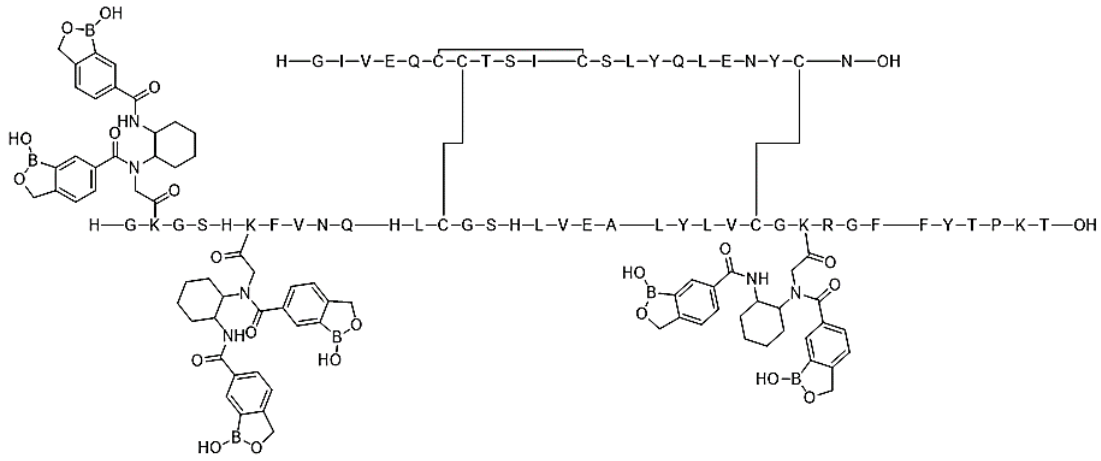
Ejemplo 867:



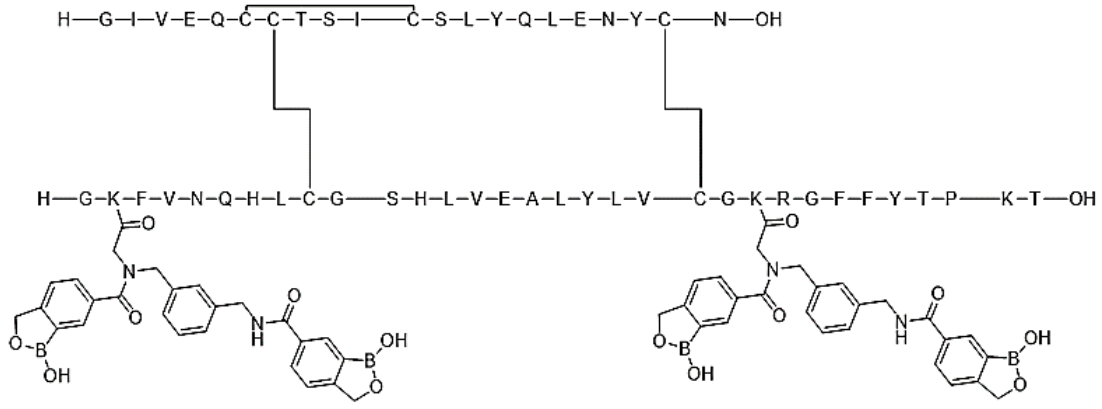
Ejemplo 868:



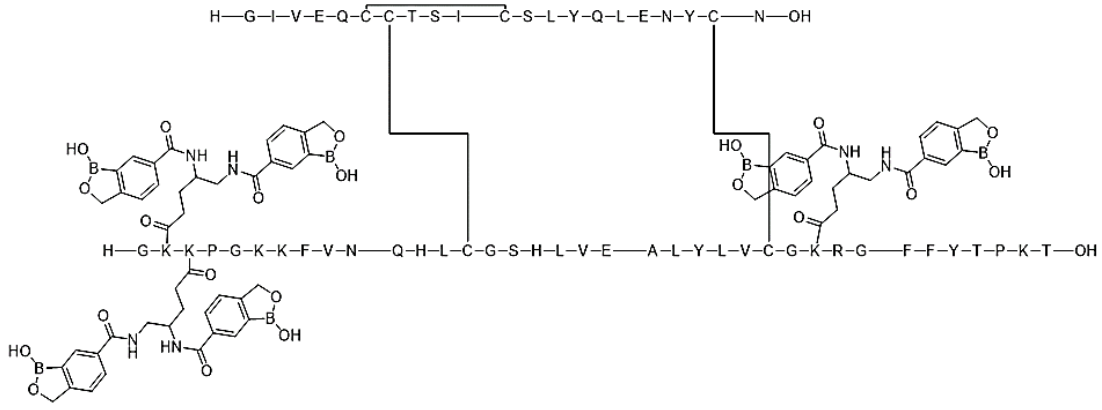
Ejemplo 869:



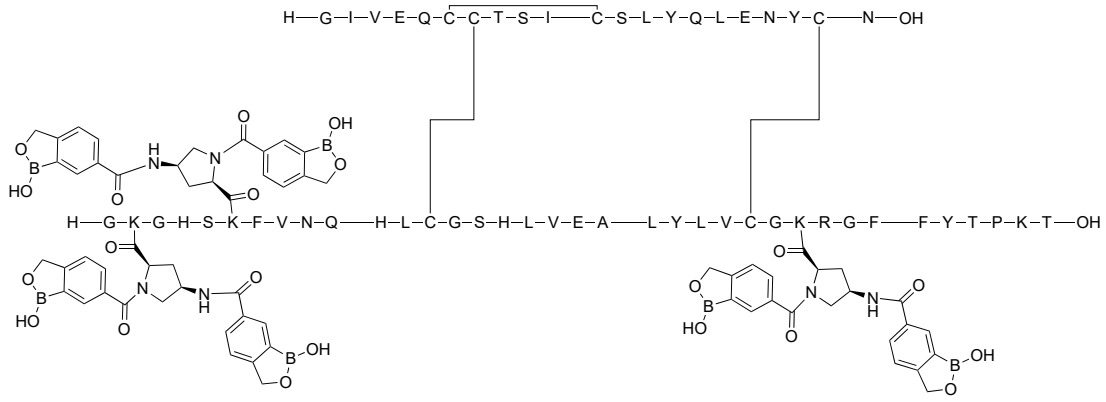
Ejemplo 870:



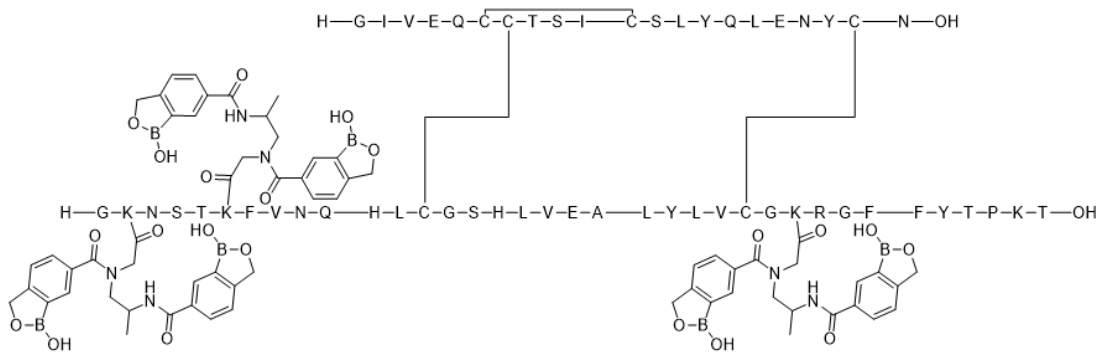
Ejemplo 871:



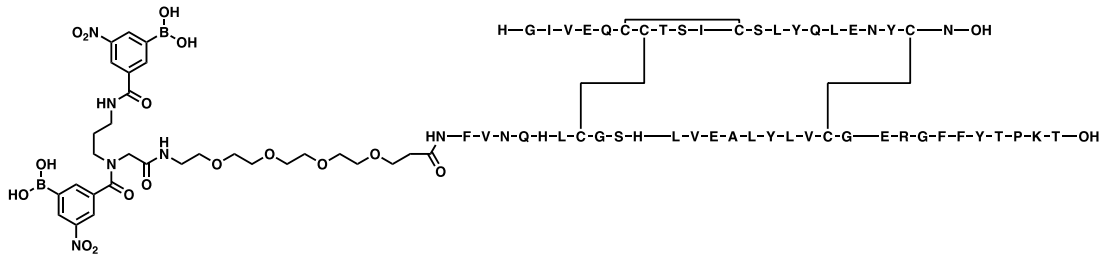
Ejemplo 872:



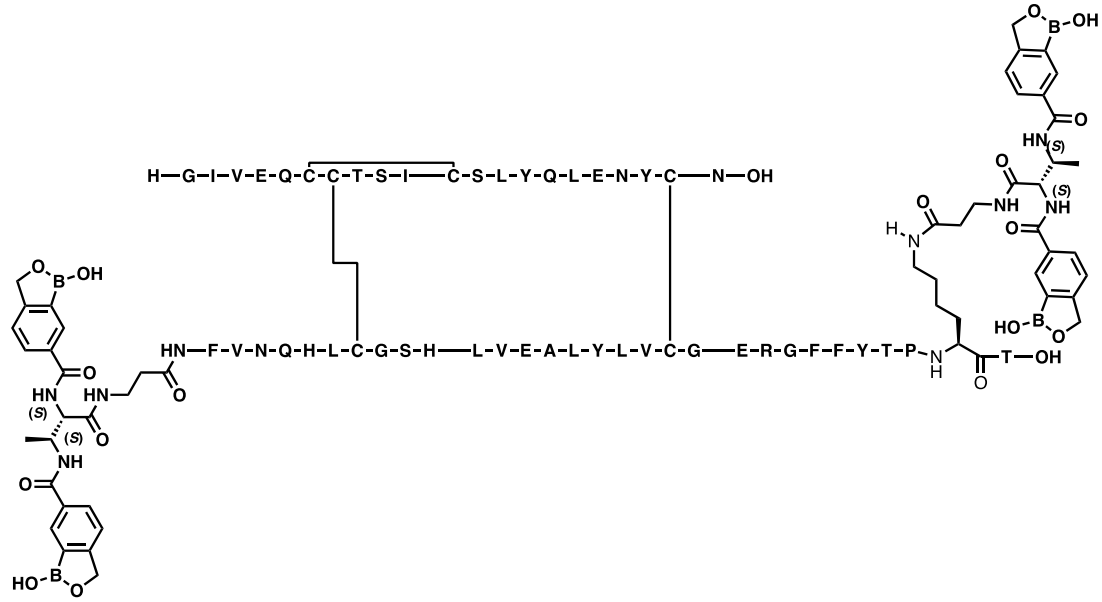
Ejemplo 873:



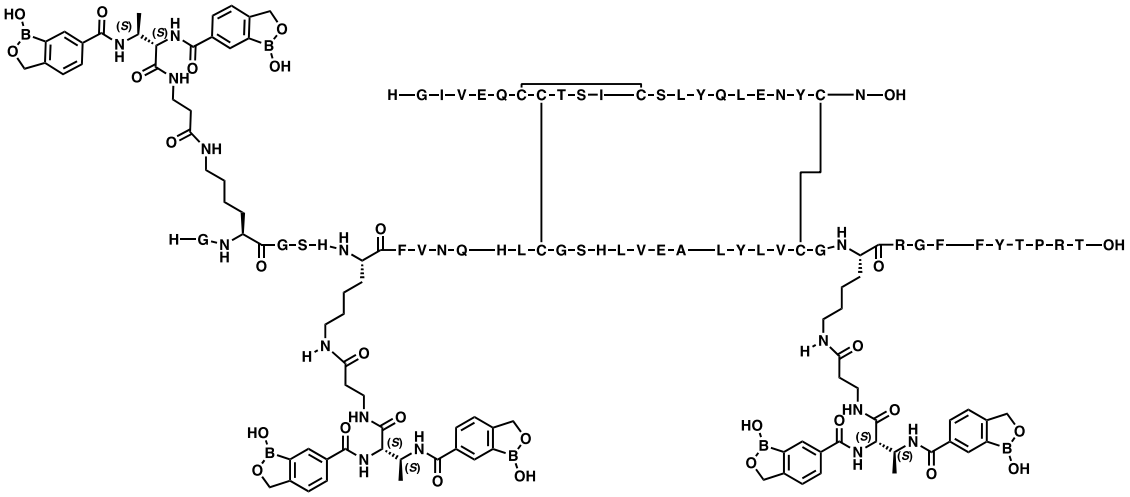
Ejemplo 874:



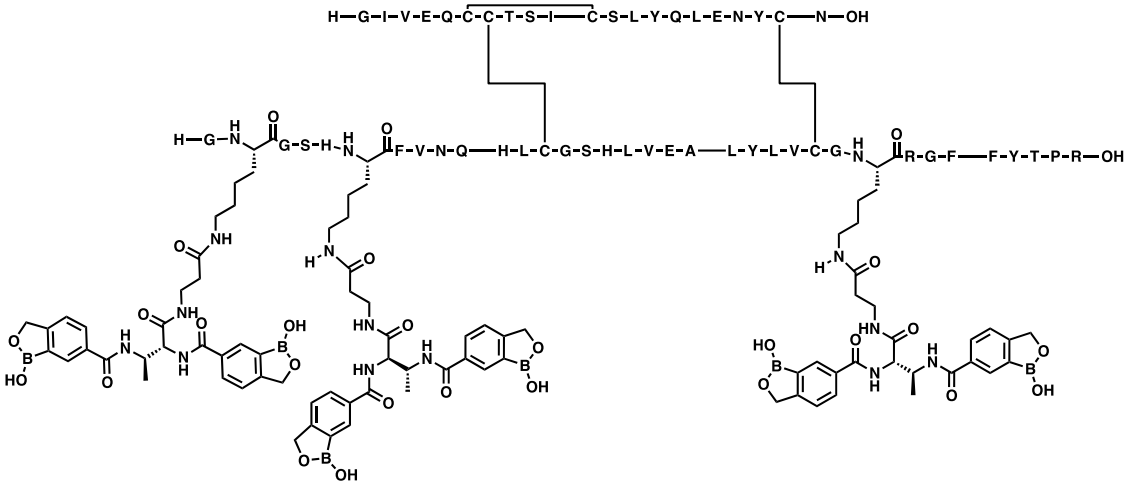
Ejemplo 875:



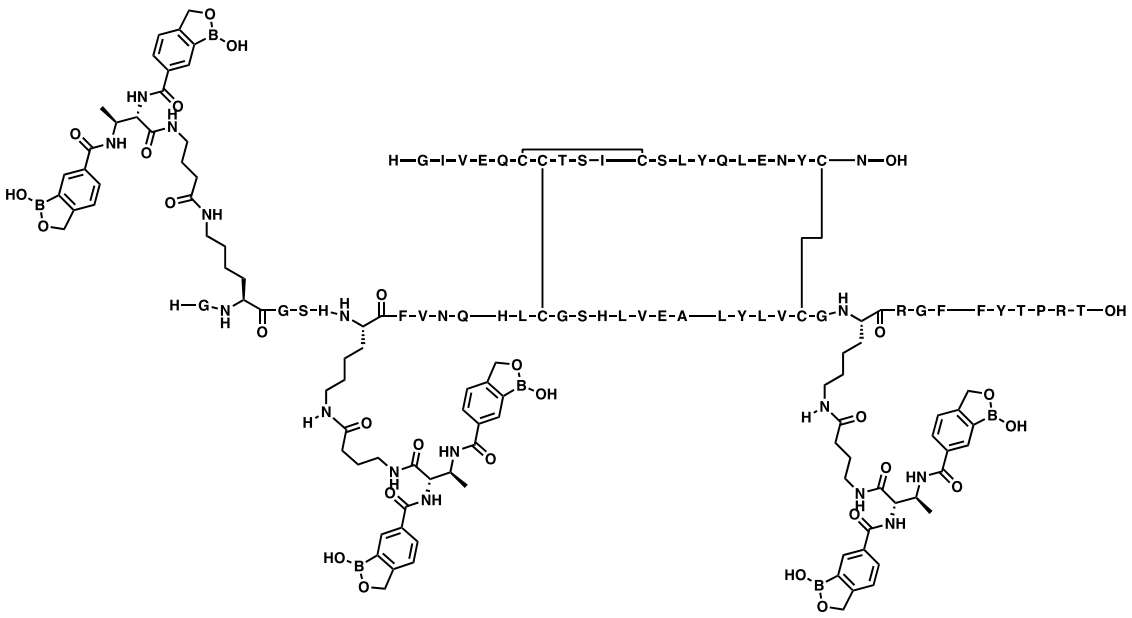
Ejemplo 876:



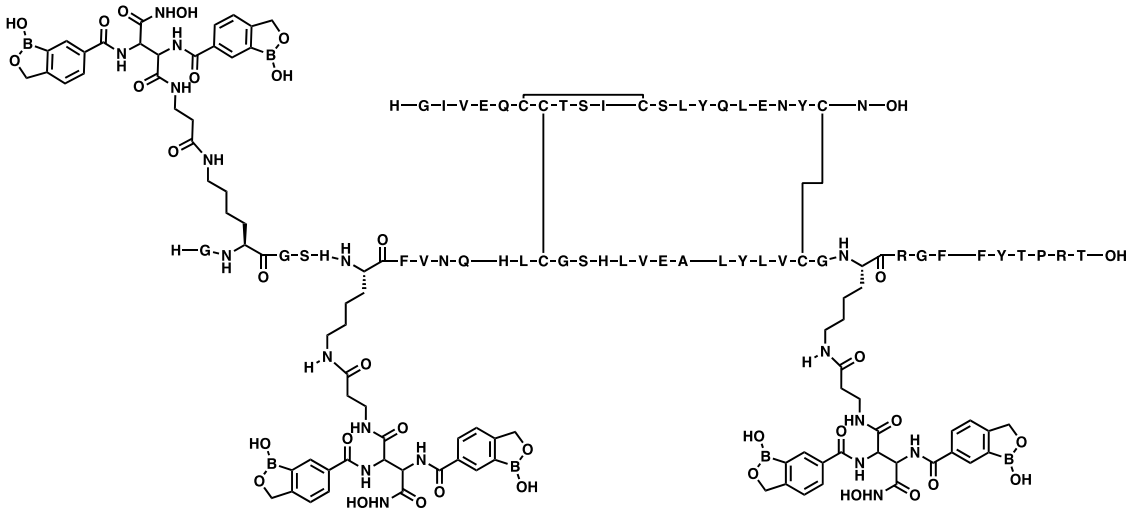
Ejemplo 877:



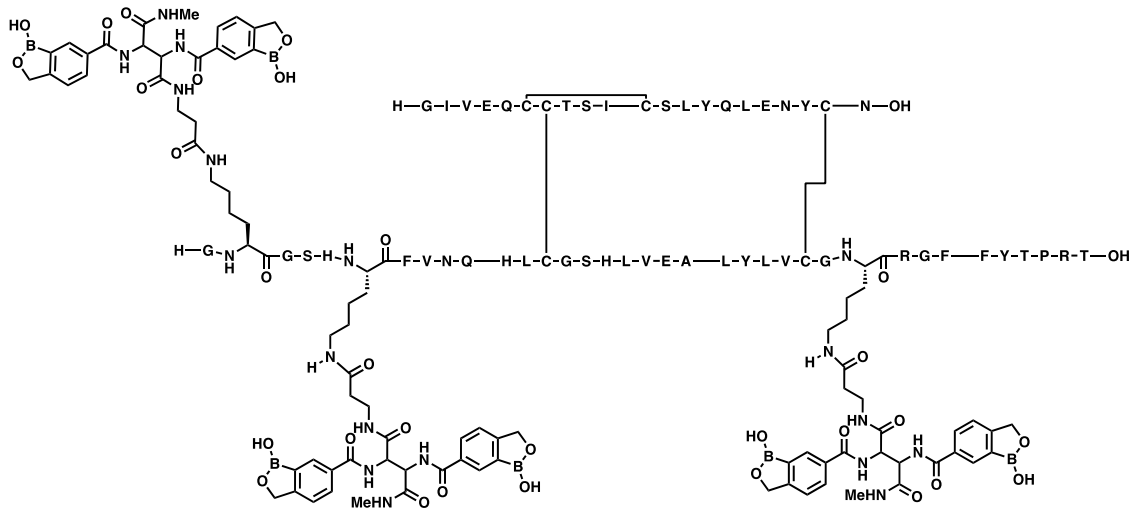
Ejemplo 878:



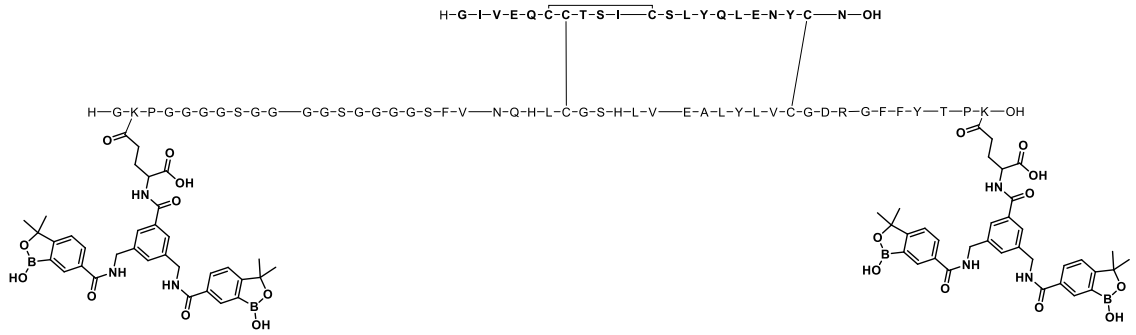
Ejemplo 879:



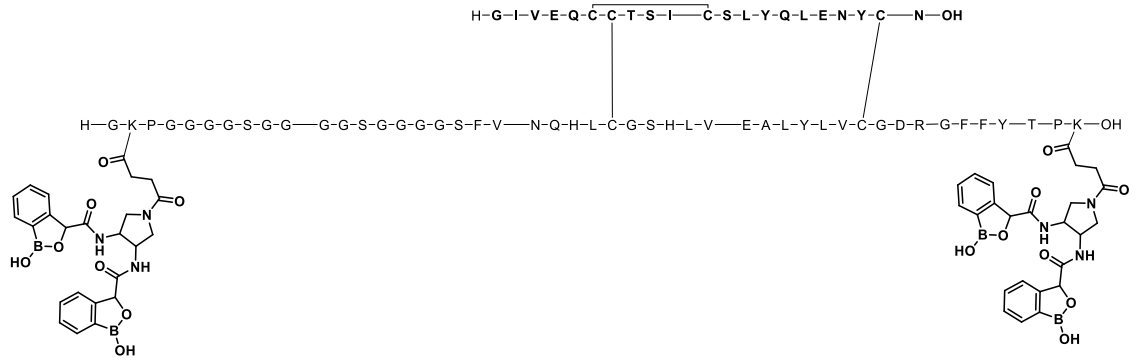
Ejemplo 880:



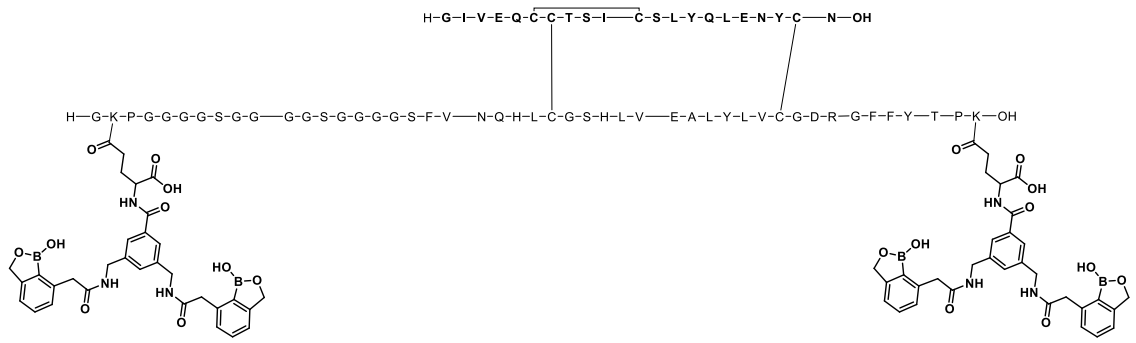
Ejemplo 881:



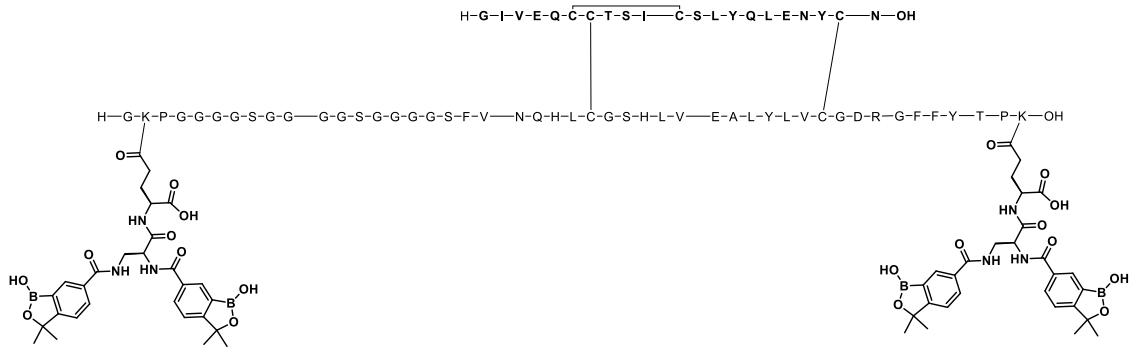
Ejemplo 882:



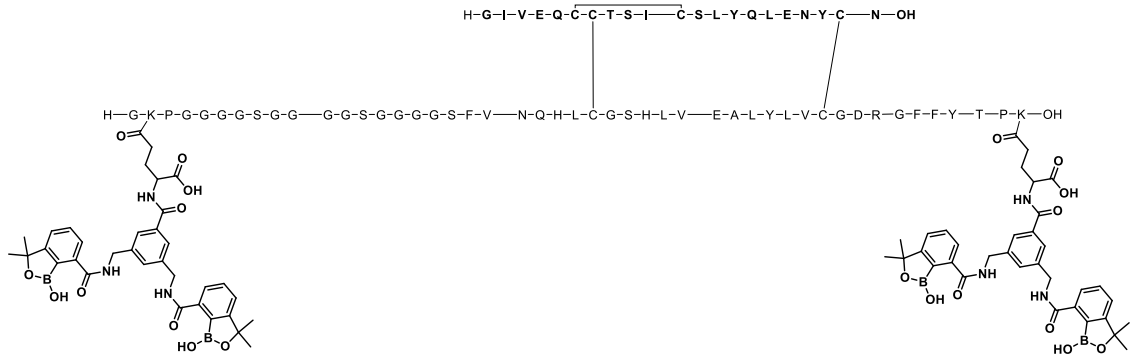
Ejemplo 883:



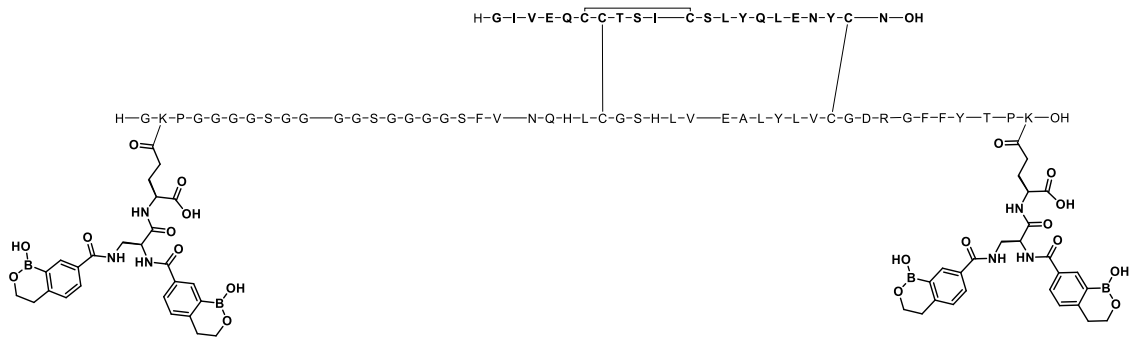
Ejemplo 884:



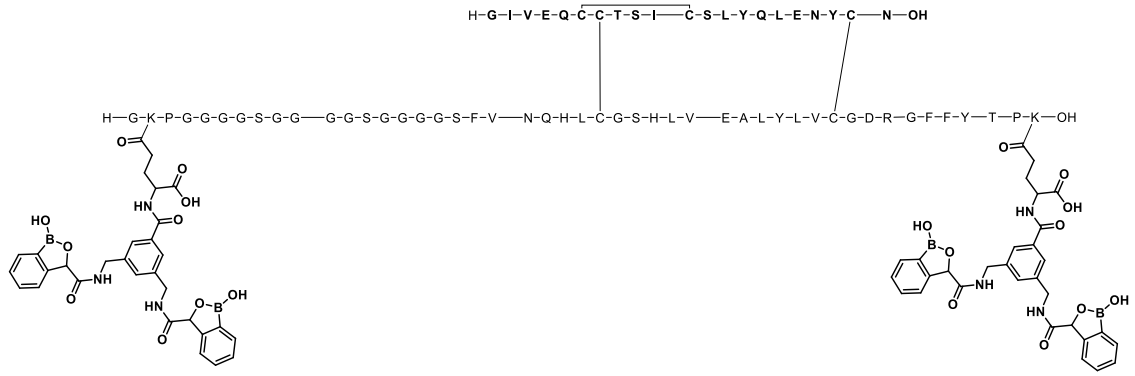
Ejemplo 885:



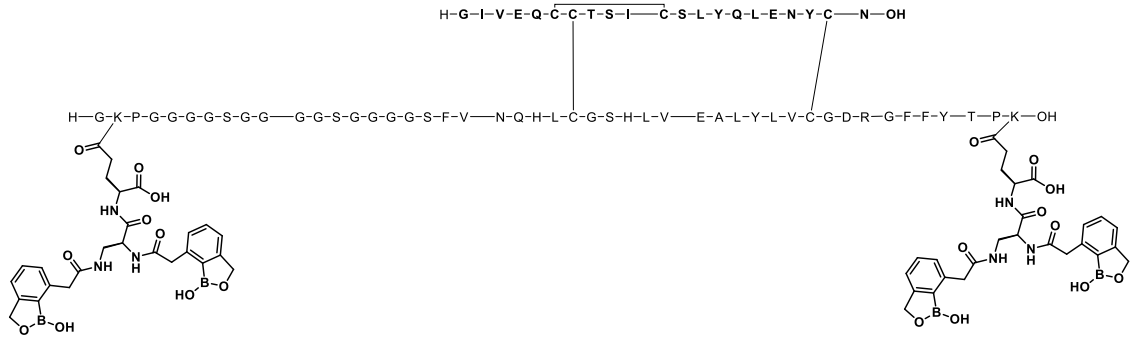
Ejemplo 886:



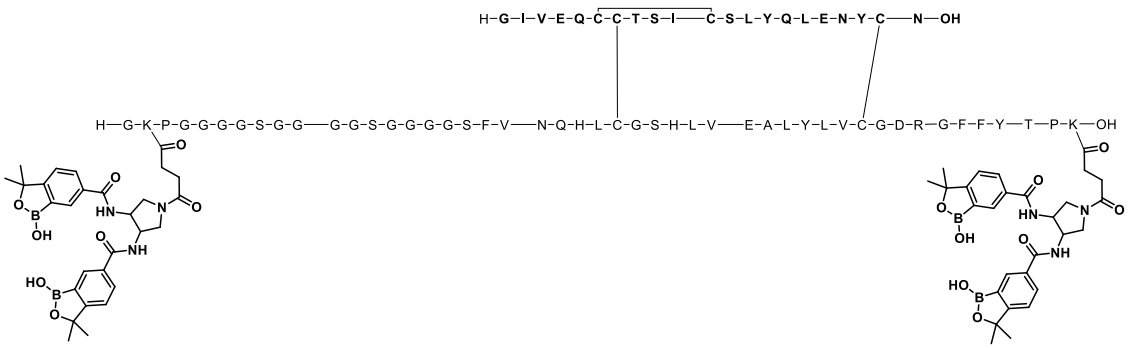
Ejemplo 887:



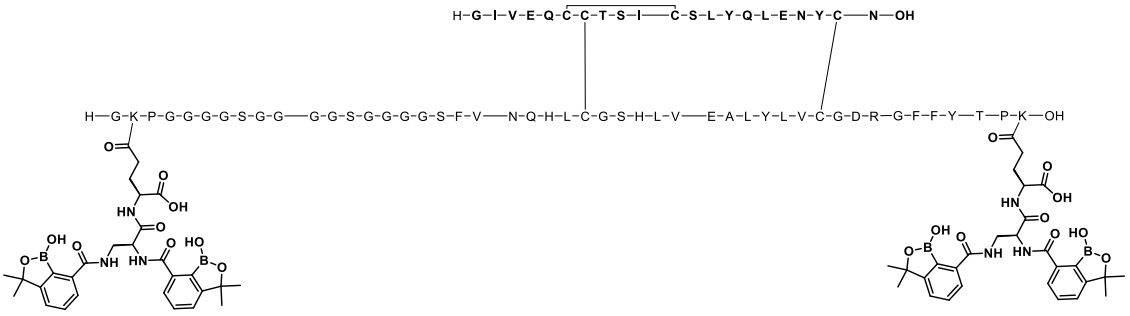
Ejemplo 888:



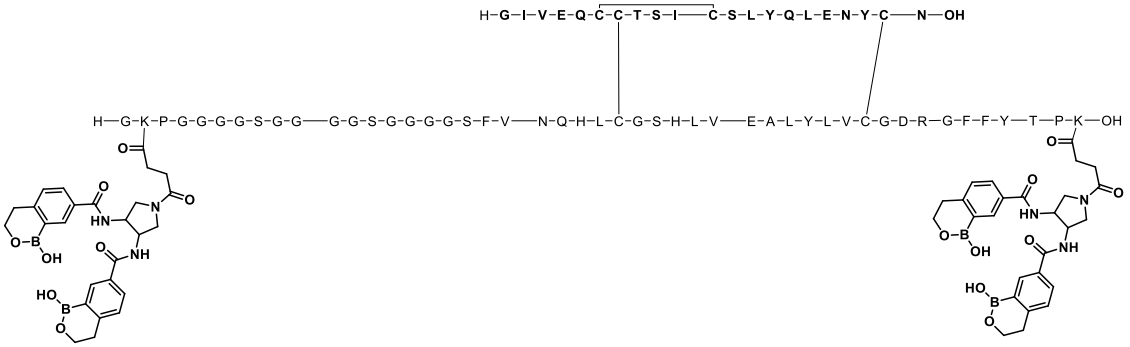
Ejemplo 889:



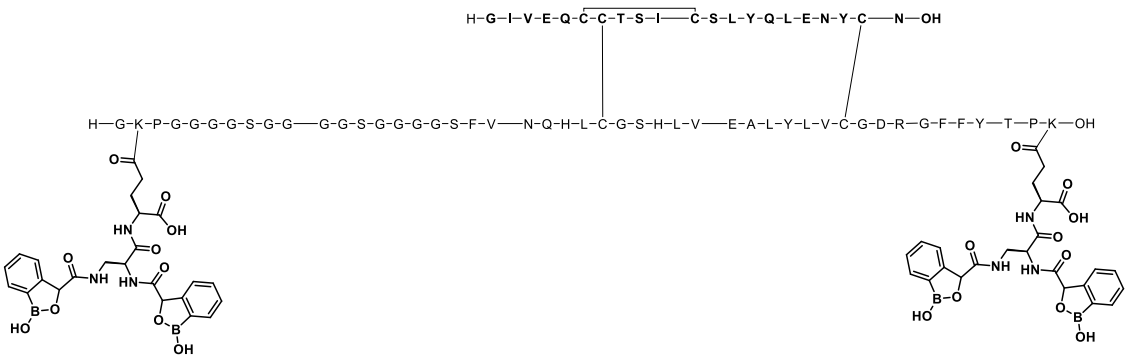
Ejemplo 890:



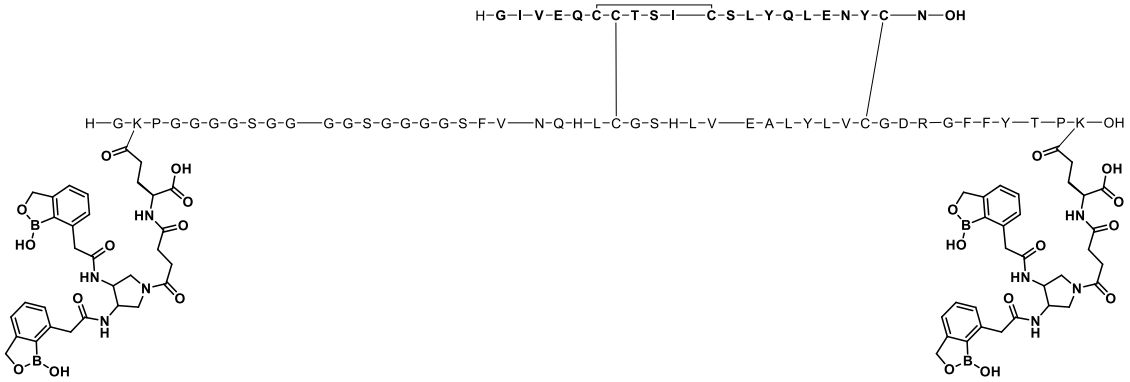
Ejemplo 891:



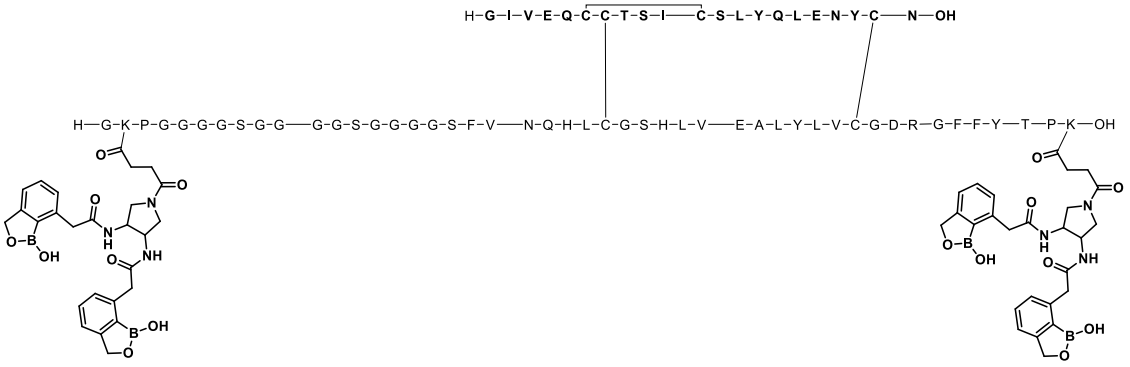
Ejemplo 892:



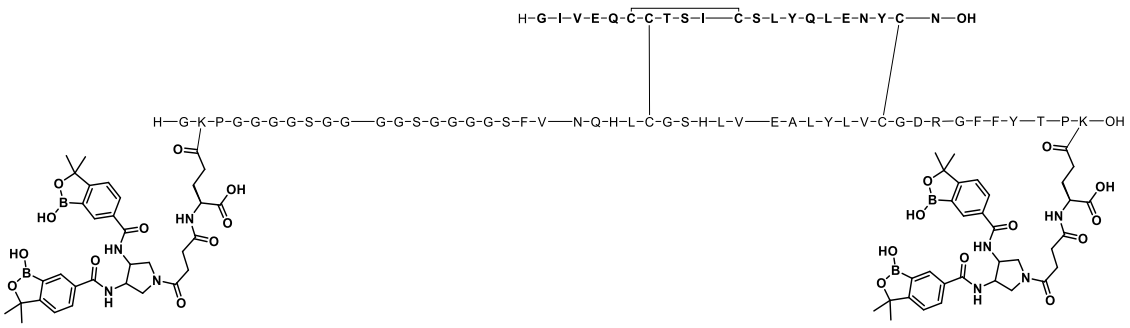
Ejemplo 893:



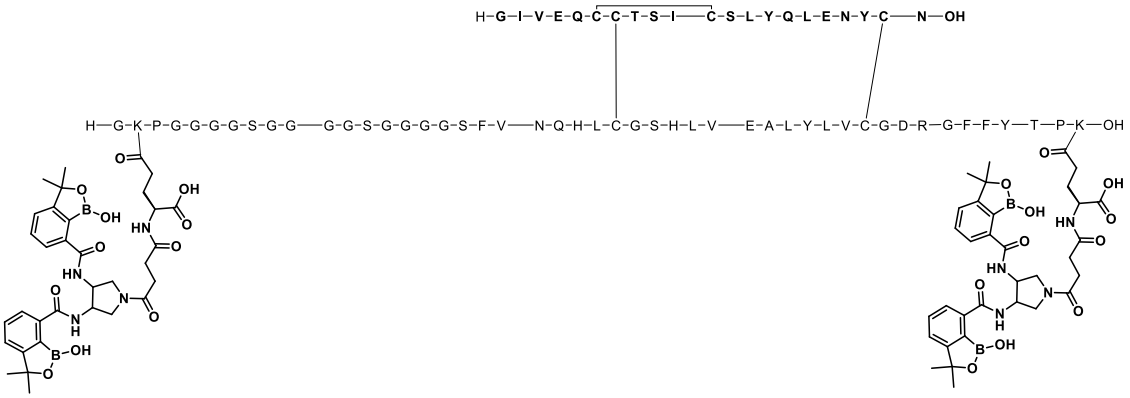
Ejemplo 894:



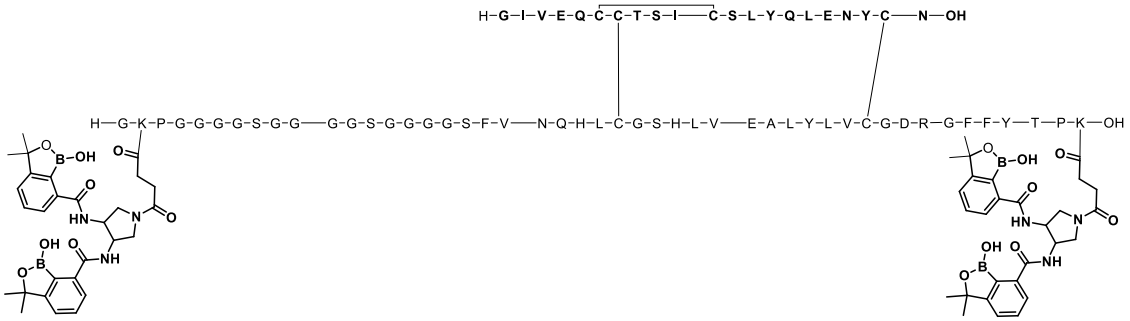
Ejemplo 895:



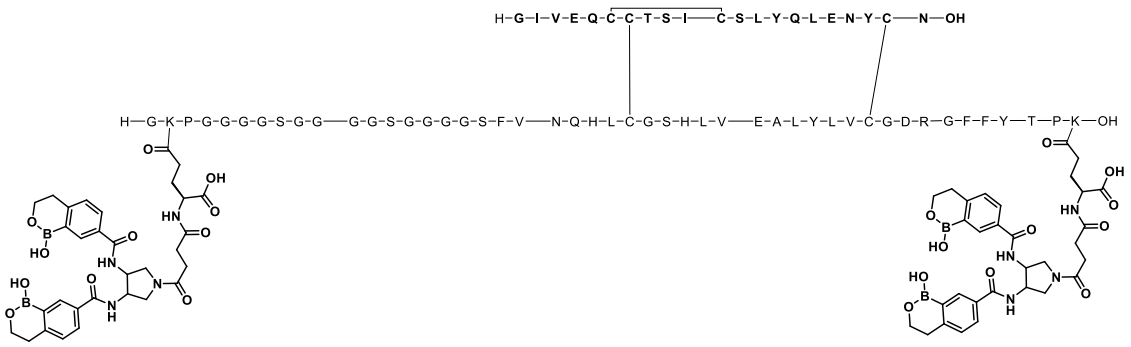
Ejemplo 896:



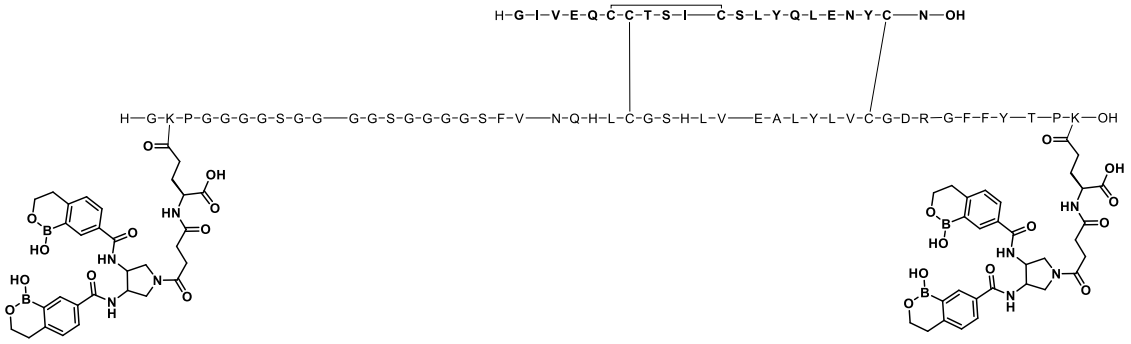
Ejemplo 897:



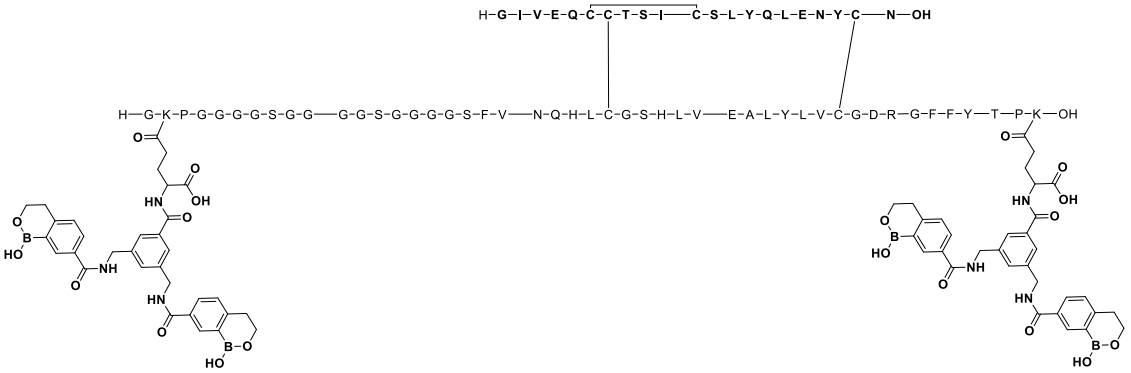
Ejemplo 898:



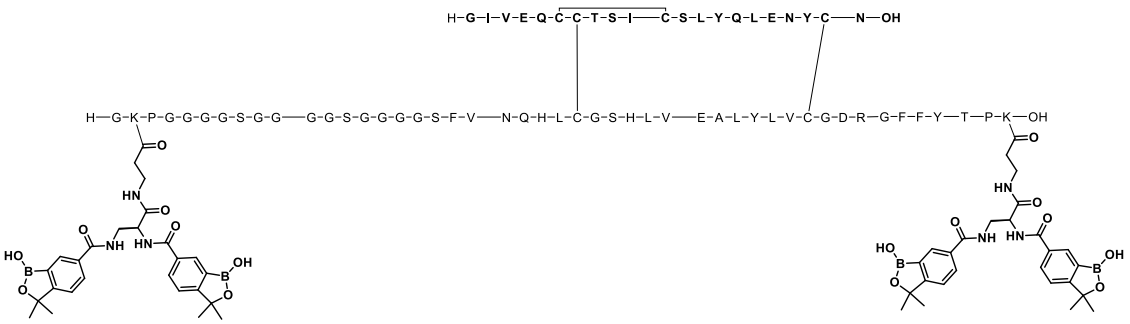
Ejemplo 899:



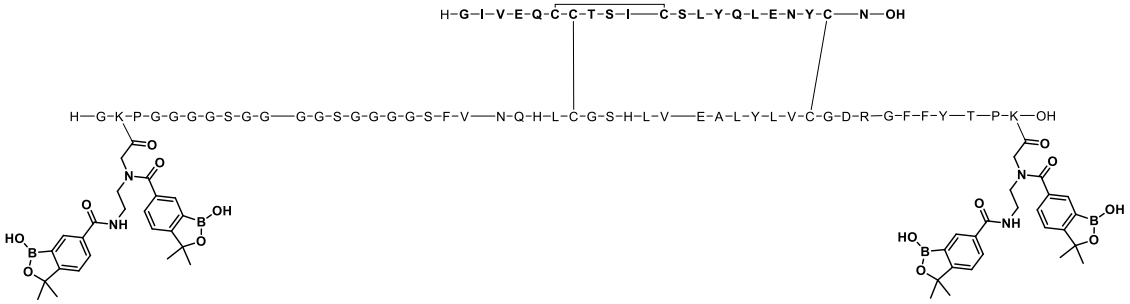
Ejemplo 900:



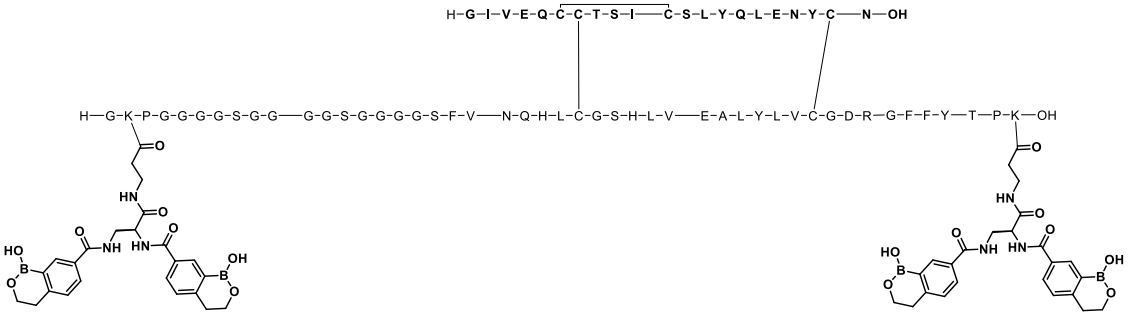
Ejemplo 901:



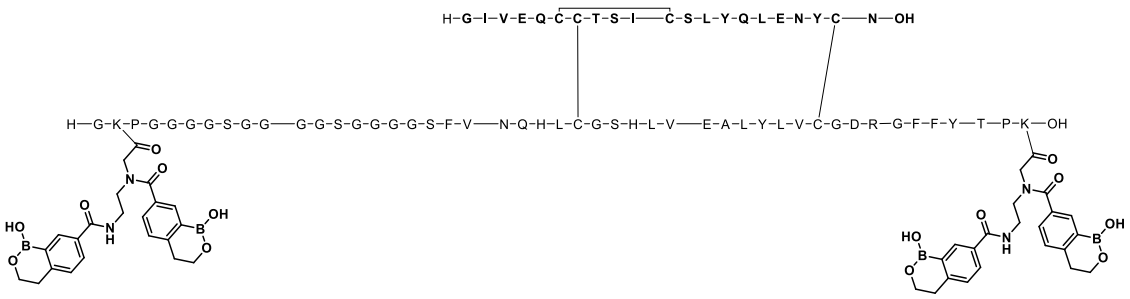
Ejemplo 902:



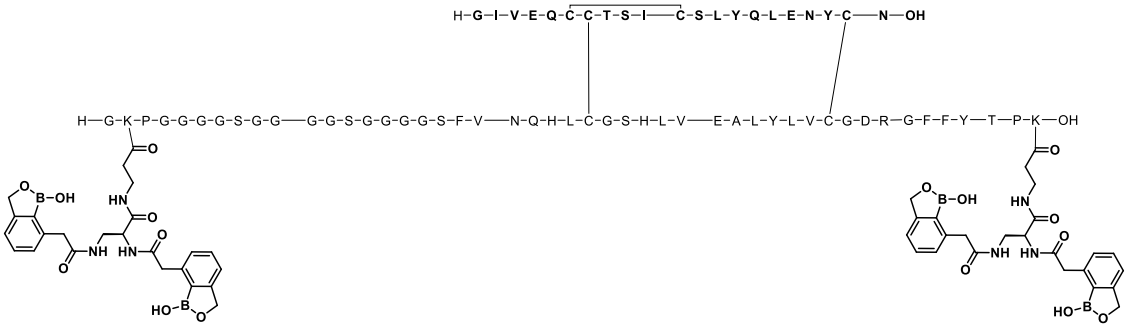
Ejemplo 903:



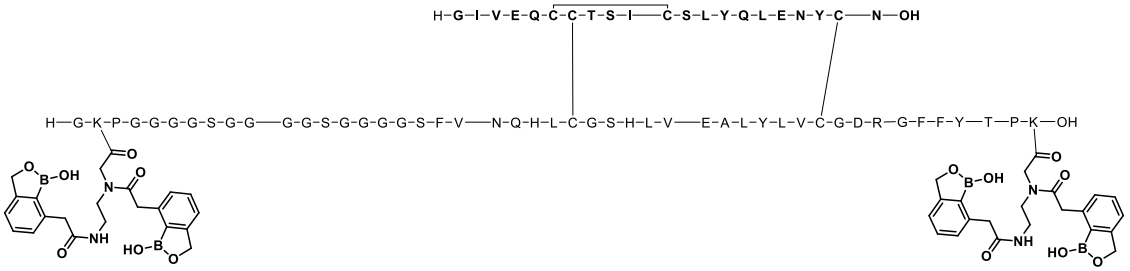
Ejemplo 904:



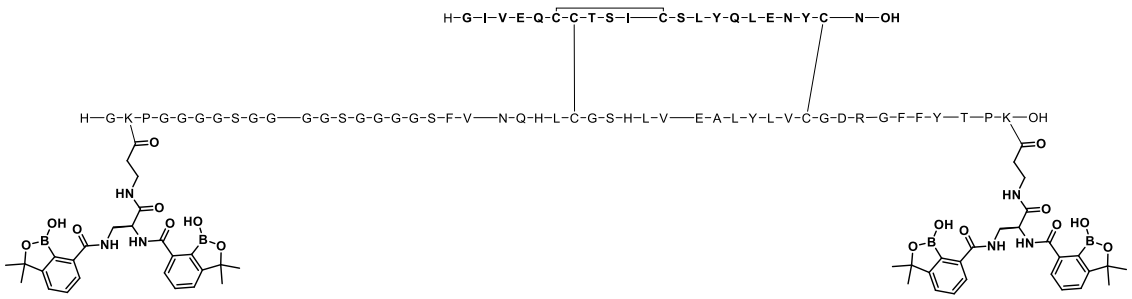
Ejemplo 905:



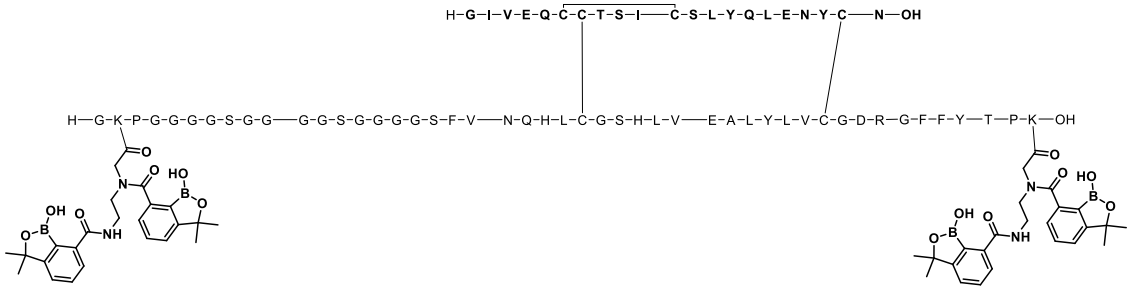
Ejemplo 906:



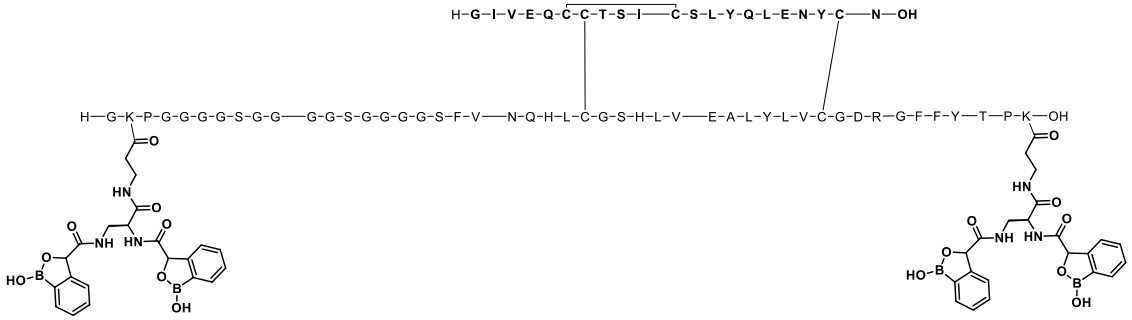
Ejemplo 907:



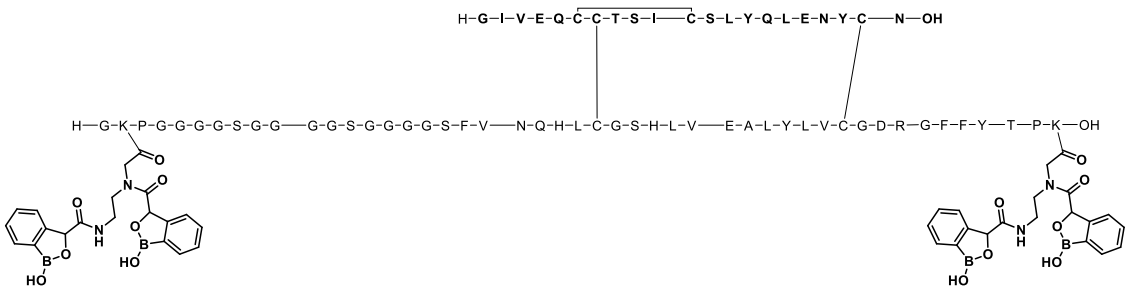
Ejemplo 908:



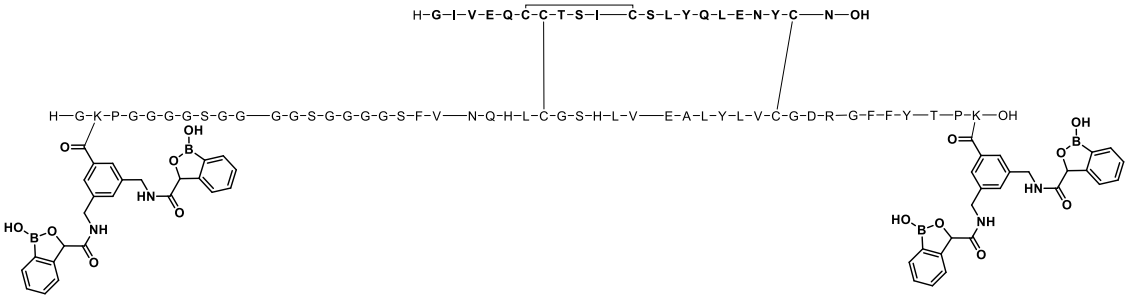
Ejemplo 909:



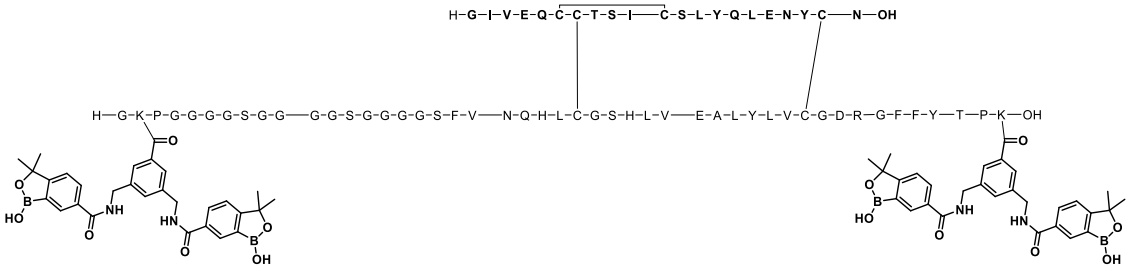
Ejemplo 910:



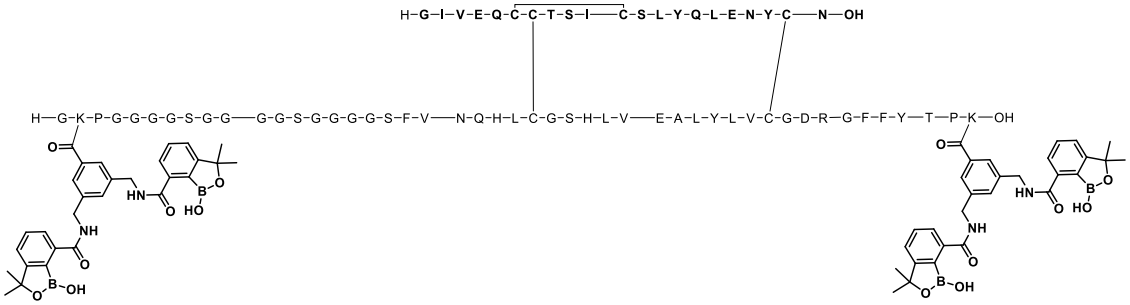
Ejemplo 911:



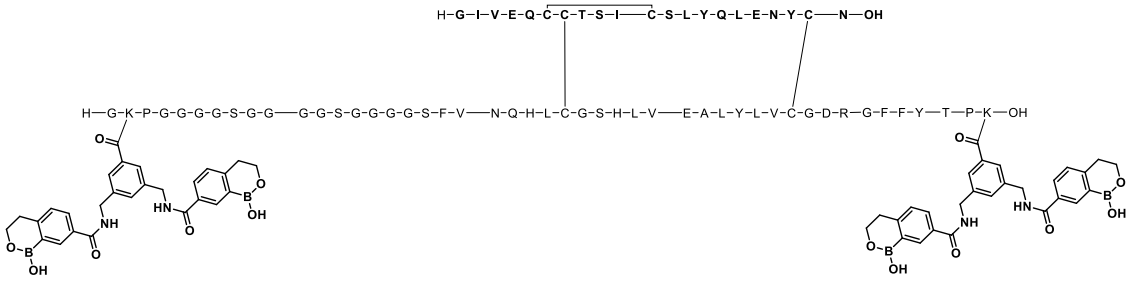
Ejemplo 912:



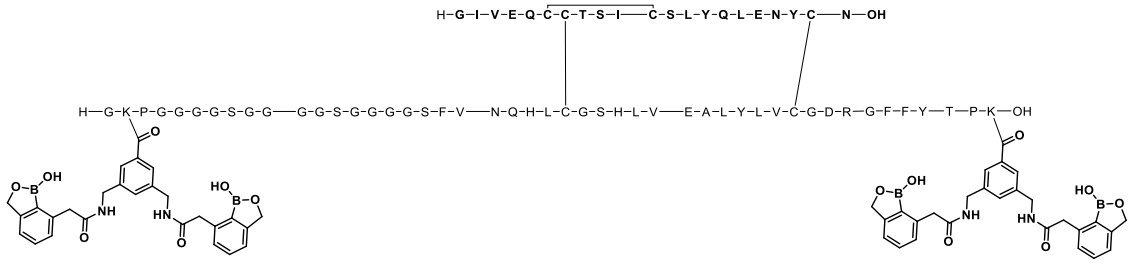
Ejemplo 913:



Ejemplo 914:



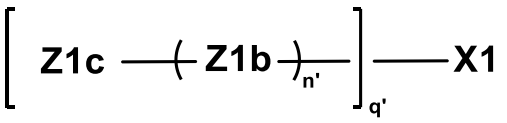
Ejemplo 915:



Modalidades numeradas

La presente descripción también puede definirse de acuerdo con cualquiera de las siguientes modalidades numeradas:

1. Un compuesto que comprende uno o más diboronatos de la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

cada Z1b es independientemente una porción enlazadora, y cada n' es 0, 1, 2, 3, 4, o 5, en donde al menos un n' es 1, 2, 3, 4, o 5;

X1 comprende una sustancia farmacológica o un polipéptido;

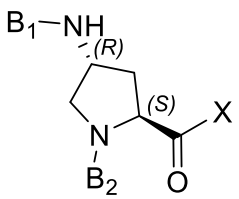
cada Z1c se conjuga covalentemente directamente o mediante uno o más Z1b con una amina en X1; caracterizados porque

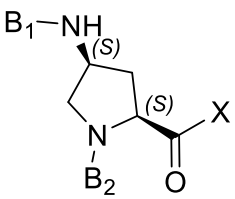
a) al menos un Z1c se selecciona independientemente de un diboronato, en donde el diboronato se selecciona independientemente de las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227; y

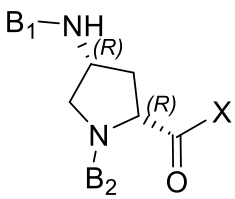
b) cada Z1c adicional opcionalmente se selecciona independientemente de un diboronato, una porción de azúcar, una porción que contiene diol, y una porción que contiene poliol, en donde el diboronato se selecciona independientemente de las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227; y

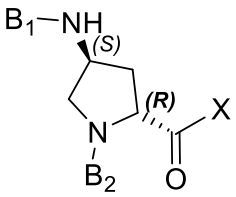
cada q' es 1, 2, 3, 4, o 5, en donde cuando q' es 2 o más, cada Z1c y Z1b correspondiente se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes; y

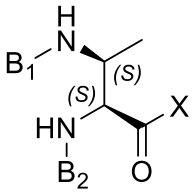
en donde las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227 son:

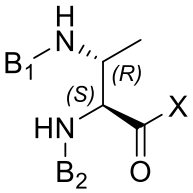

FF12A

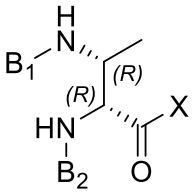

FF12B

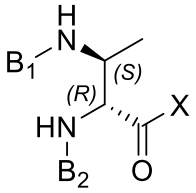

FF12C

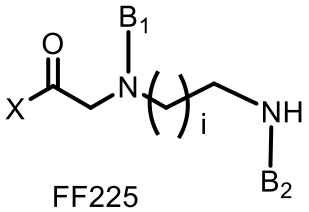

FF12D

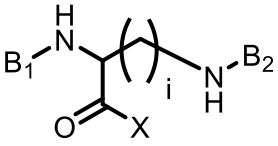

FF116A


FF116B


FF116C


FF116D


FF225


FF227

,

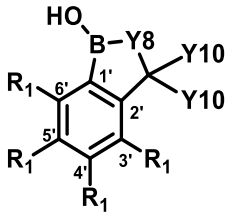
en donde X representa un punto de unión covalente a una amina de Z1b o a una amina de X1 cuando n' es 0;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

en donde B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

en donde cuando cada Z1c se selecciona de las Fórmulas FF225 y FF227, al menos uno de los B_1 y B_2 es la Fórmula F7,

en donde la Fórmula F7 es:



(F7)

en donde:

un R_1 representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

Y8 es O o NR, en donde R es un grupo alquilo C_1-C_6 o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, en donde para al menos un F7 al menos un Y10 no es H.

2. El compuesto de la modalidad 1, o estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada n’ es 0, 1, 2, o 3, en donde al menos un n’ es 1, 2, o 3;

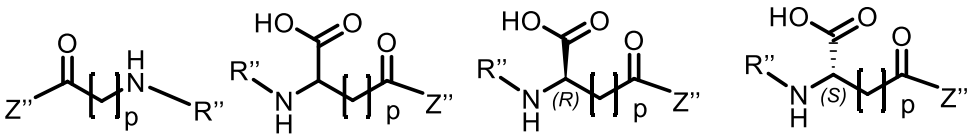
cada q’ es 1, 2, 3, o 4;

cada Z1b es independientemente una porción enlazadora, en donde cada Z1c se conjuga covalentemente directamente o mediante uno o más de Z1b con una amina de X1, con la condición de que Z1b no sea una porción que contiene diol, y

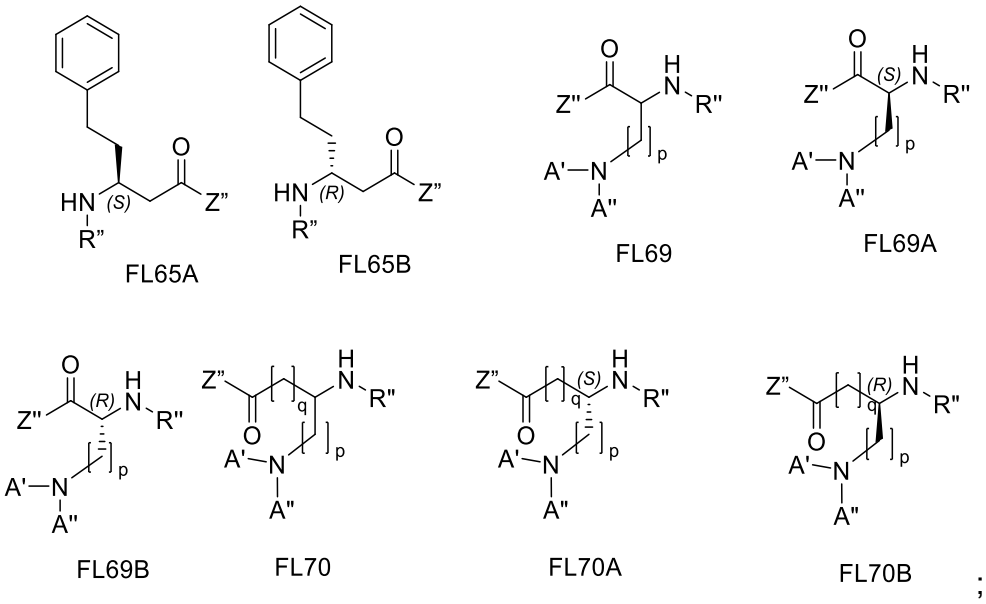
en donde una o más posiciones del compuesto pueden comprender un isótopo.

3. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b con una amina de X1, en donde cada Z1b se selecciona independientemente de las Fórmulas FL3, FL5, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B;

en donde FL3, FL5, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B son:



FL3 FL5 FL5A FL5B



;

en donde:

R" representa un enlace covalente, directo o indirecto, a Z1c;

Z" representa un enlace covalente, directa o indirectamente, a X1;

A’ se selecciona de H y un alquilo C_1 a C_{20}; y

A’’ es un grupo acilo C_2-C_{20} termina opcionalmente en un grupo ácido, en donde uno o más átomos de carbono del grupo acilo C_2-C_{20} se reemplazan opcional e independientemente con un grupo seleccionado de C(=O), O, NH, NH_2, S, S(O), SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, y en donde el grupo acilo C_2-C_{20}, NH, NH_2, SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, y heteroarilo de 6 miembros se sustituye cada uno independientemente con 0, 1, 2, 3, o 4 R_x,

en donde R_x se selecciona de alquilo C_1-C_5, halógeno, haloalquilo C_1-C_5, ácido carboxílico, hidroxilo, -O-alquilo C_1-C_5, -$S(=O)_2NH_2$, NH_2, heterociclilo de 5 miembros,

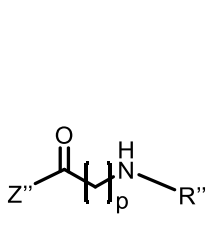
heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, fenilo, y heteroarilo de 6 miembros;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

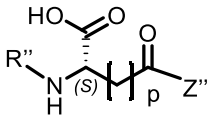
q es 1, 2, 3, 4, o 5, y

cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada.

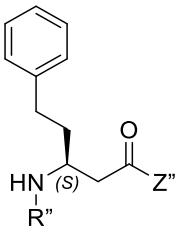
4. El compuesto de la modalidad 3, en donde cada Z1b se selecciona independientemente de:



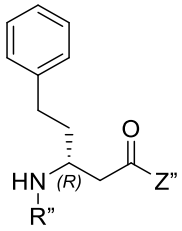
FL3



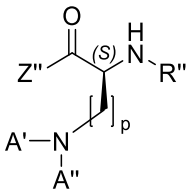
FL5B



FL65A



FL65B , y

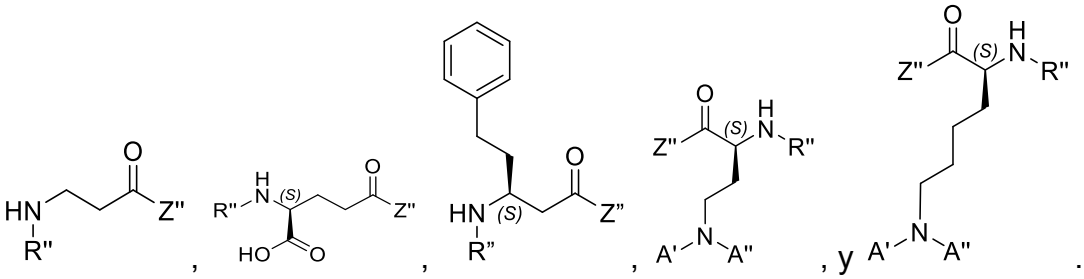


FL69A ;

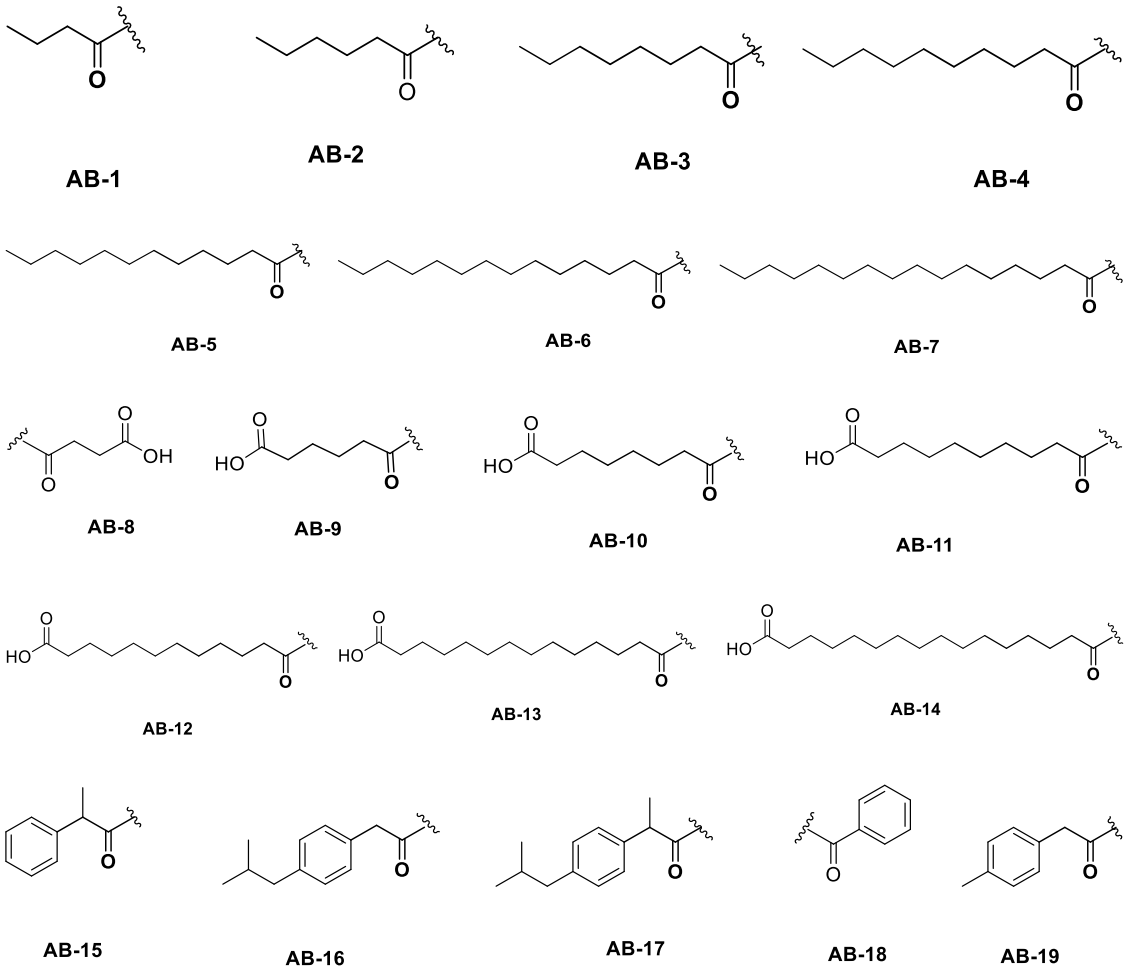
en donde:

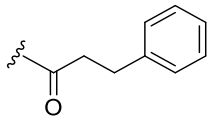
p es 1, 2, 3, 4, o 5.

5. El compuesto de la modalidad 3 o 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada Z1b se selecciona independientemente de:

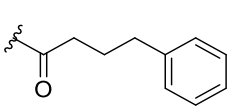


6. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 3-5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada A'' se selecciona independientemente de:

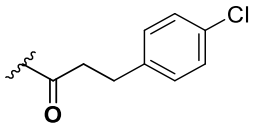




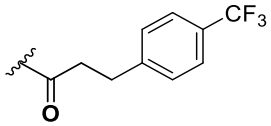
AB-20



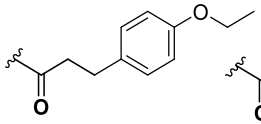
AB-21



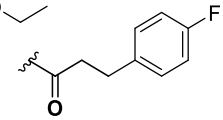
AB-22



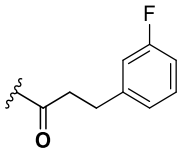
AB-23



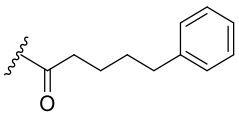
AB-24



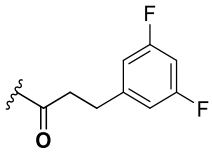
AB-25



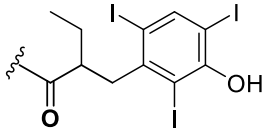
AB-26



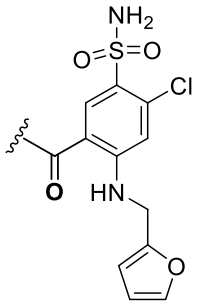
AB-27



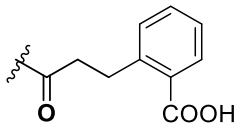
AB-28



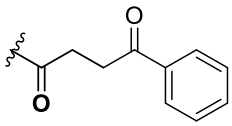
AB-29



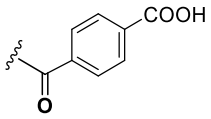
AB-30



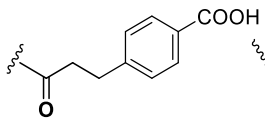
AB-31



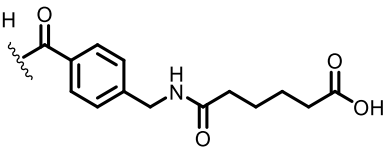
AB-32



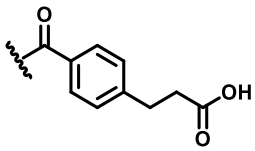
AB-33



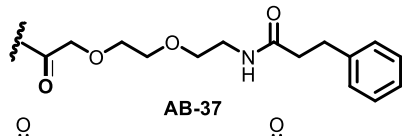
AB-34



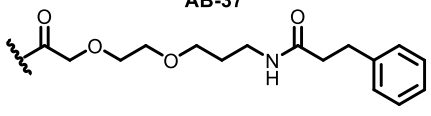
AB-35



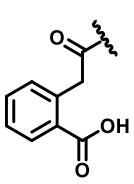
AB-36



AB-37

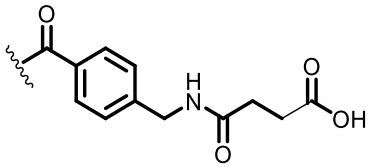


AB-37A



AB-38

, y

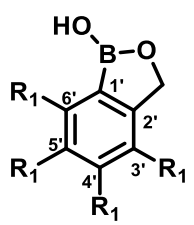


AB-39

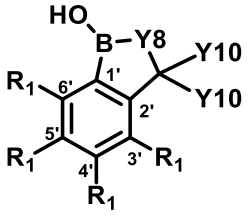
.

7. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el B_1 y B_2 se seleccionan independientemente de las Fórmulas F2 y F7,

en donde las Fórmulas F2 y F7 son:



(F2)



(F7) ;

en donde:

un R_1 representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

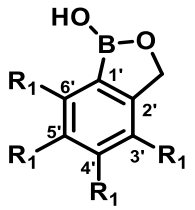
cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

Y8 es O, o Y8 es NR, en donde R es un grupo alquilo C_1-C_6 o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, en donde para al menos un F7 al menos un Y10 no es H.

8. El compuesto de la modalidad 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c.

9. El compuesto de la modalidad 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el B_1 y el B_2 se representan independientemente por la Fórmula F2, en donde la Fórmula F2 es:



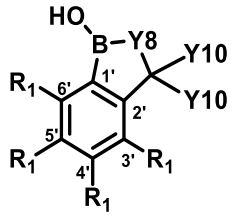
(F2) ;

en donde:

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, y OCF_3.

10. El compuesto de la modalidad 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el B_1 y B_2 son independientemente la Fórmula F7,



(F7) ;

en donde:

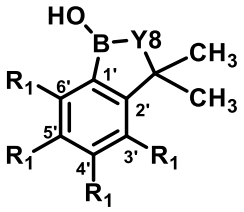
R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, y OCF_3;

Y8 es O o NR, en donde R es un grupo alquilo C_1-C_6 o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, en donde para al menos un F7 al menos un Y10 no es H.

11. El compuesto de la modalidad 7 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el B_1 y B_2 son independientemente la Fórmula F7A,



(F7A) ;

en donde:

R_1 en la posición 5’ representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, y OCF_3.

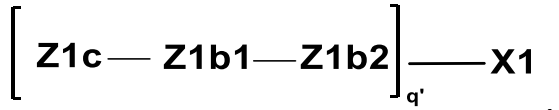
12. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un B_1 o B_2 es F7, y en donde Y8 es O y cada uno de Y10 es CH3.

13. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 7-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, CF_3, y F, opcionalmente dos R_1 restantes son H y un R_1 restante es CF_3 o F.

14. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 7-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R_1 en el B_1 o el B_2 es F o CF_3.

15. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 7-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_1 restante es H.

16. El compuesto de la modalidad 3 que tiene la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



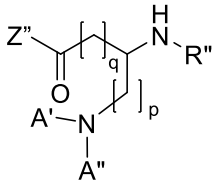
,

en donde:

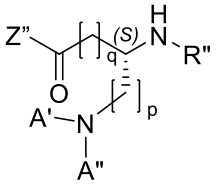
q' es 2, 3, o 4;

cada Z1c y Z1b1 correspondiente se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

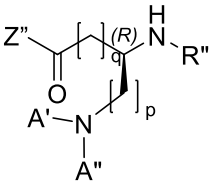
cada Z1b1 es un enlace o se selecciona de FL70, FL70A, y FL70B, en donde FL70, FL70A, y FL70B son:



FL70

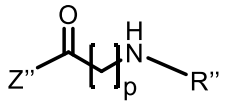


FL70A



FL70B ; y

en donde R'', Z'', A', A'', p y q son como se definen en la modalidad 3;



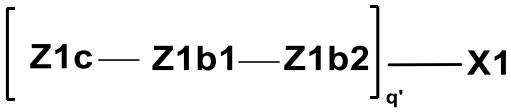
FL3

cada Z1b2 es FL3, en donde FL3 es , y en donde R'', Z'', y p son como se definen en la modalidad 3;

cada Z1c se conjuga covalentemente con Z1b1 a través de una amina en la posición beta o gamma de una cadena principal de Z1b1, y

en donde al menos un Z1c se conjuga covalentemente con al menos un Z1b1 seleccionado de FL70, FL70A, y FL70B.

17. El compuesto de la modalidad 3 que tiene la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

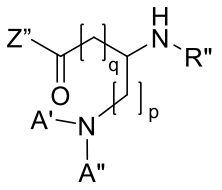


en donde:

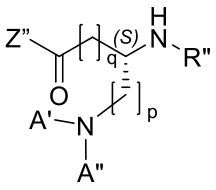
q' es 2, 3, o 4;

cada Z1c y Z1b1 correspondiente se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

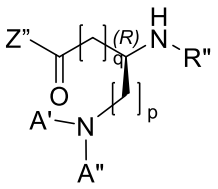
cada Z1b1 es un enlace o se selecciona de FL70, FL70A, y FL70B, en donde FL70, FL70A, y FL70B son:



FL70



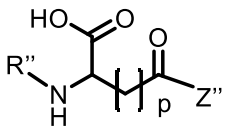
FL70A



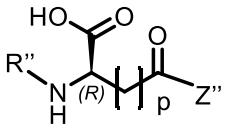
FL70B ; y

en donde R'', Z'', A', A'', p y q son como se definen en la modalidad 3;

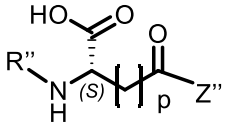
cada Z1b2 se selecciona de FL5, FL5A, y FL5B, en donde FL5, FL5A, y FL5B son:



FL5



FL5A



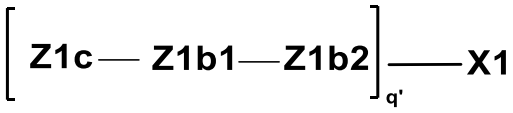
FL5B ; en donde R'', Z'', y p son como se definen en la modalidad 3;

cada Z1c se conjuga covalentemente con Z1b1 a través de una amina en una posición beta o gamma de una cadena principal de Z1b1, y

en donde al menos un Z1c se conjuga covalentemente con al menos un Z1b1 seleccionado de FL70, FL70A, y FL70B.

18. El compuesto de la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un Z1c se conjuga con una amina en la posición beta de la cadena principal de Z1b1 o Z1b2.

19. El compuesto de la modalidad 3 que tiene la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

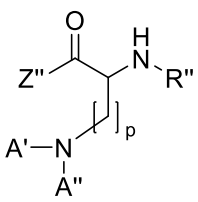


en donde:

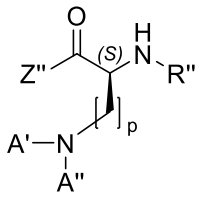
q' es 2, 3, o 4;

cada Z1c y Z1b1 correspondiente se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

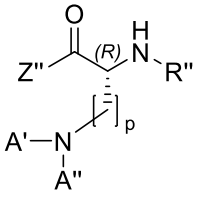
cada Z1b1 es un enlace o se selecciona de FL69, FL69A, y FL69B, en donde FL69, FL69A, y FL69B son:



FL69



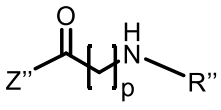
FL69A



FL69B

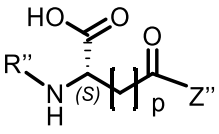
, y en donde R'', Z'', A', A'', y p son como se definen en la modalidad 3;

cada Z1b2 es FL3 o FL5B, en donde FL3 y FL5B son:



FL3

y



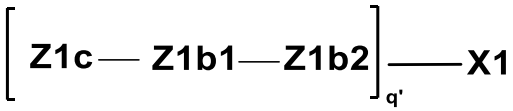
FL5B

, en donde R'', Z'', y p son como se definen en la modalidad 3;

cada Z1c se conjuga covalentemente con Z1b1 a través de una amina en una posición alfa de una cadena principal del Z1b1, y

en donde al menos un Z1c se conjuga covalentemente con al menos un Z1b1 seleccionado de FL69, FL69A, y FL69B.

20. El compuesto de la modalidad 3 que tiene la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

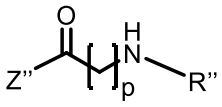


en donde:

q' es 2, 3, o 4;

cada Z1c correspondiente se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

cada Z1b1 es un enlace;



cada Z1b2 es FL3, en donde FL3 es FL3, y en donde R'', Z'', y p son como se definen en la modalidad 3;

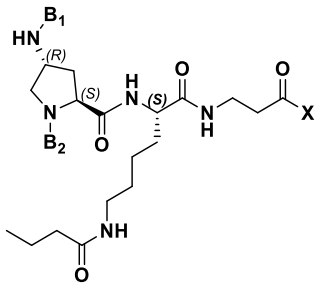
y

cada Z1c se conjuga covalentemente con Z1b2 a través de una amina en una posición beta de una cadena principal del Z1b2.

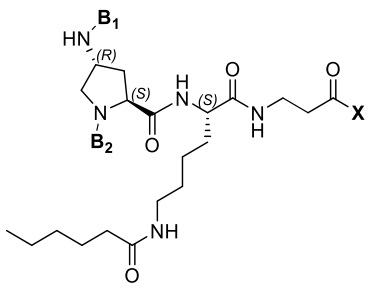
21. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X1 es un polipéptido y el polipéptido comprende un agonista del receptor de insulina que tiene una cadena A y una cadena B.

22. El compuesto de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada Z1c se selecciona de las Fórmulas FFL-1 a FFL-68,

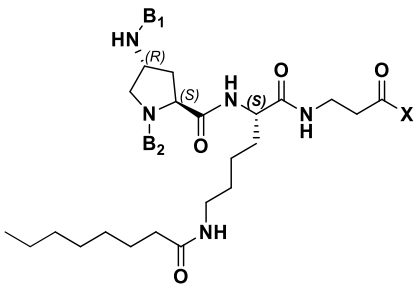
en donde las Fórmulas FFL-1 a FFL-68 son:



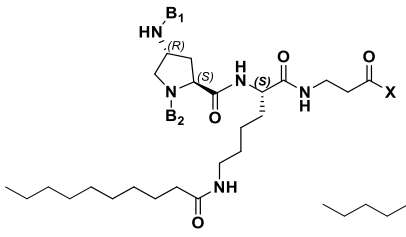
FFL-1



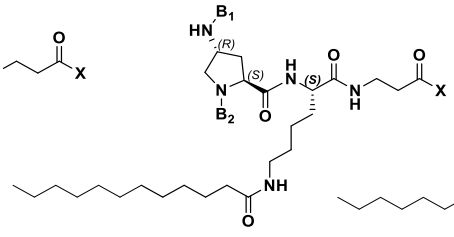
FFL-2



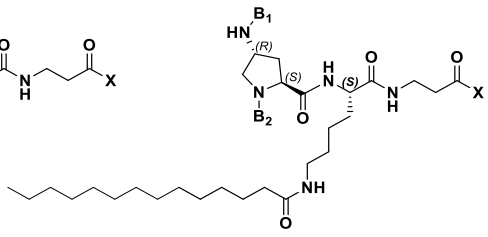
FFL-3



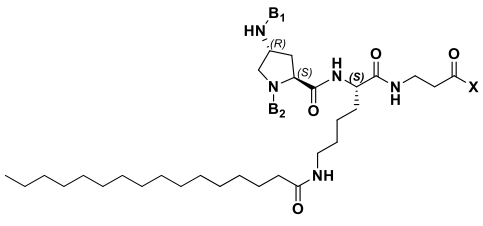
FFL-4



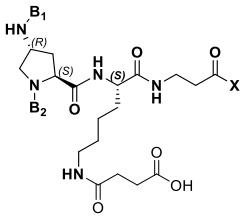
FFL-5



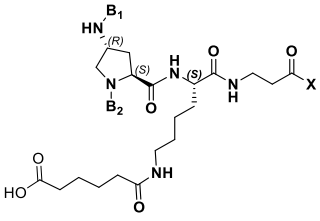
FFL-6



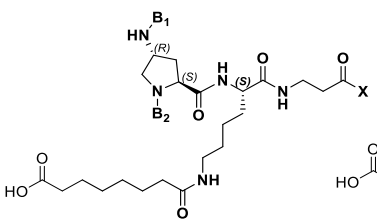
FFL-7



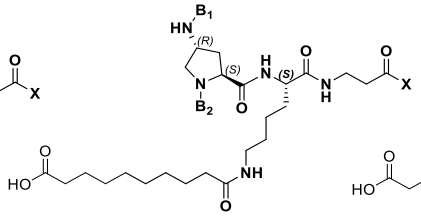
FFL-8



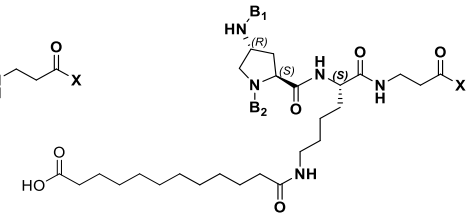
FFL-9



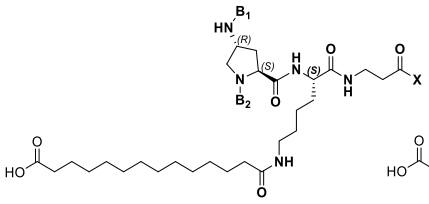
FFL-10



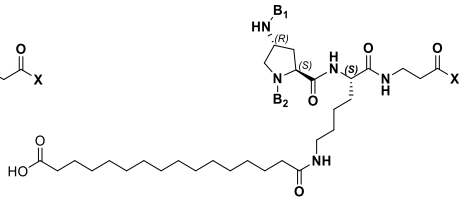
FFL-11



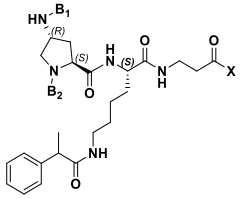
FFL-12



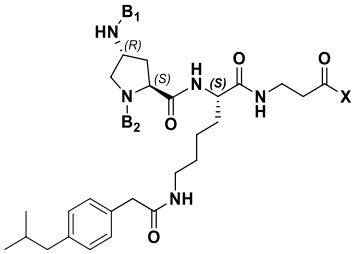
FFL-13



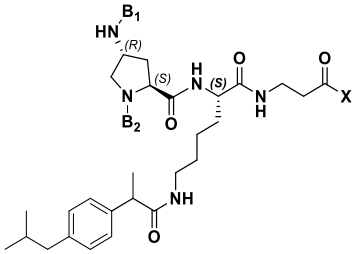
FFL-14



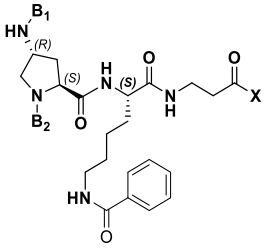
FFL-15



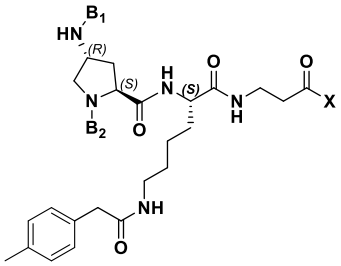
FFL-16



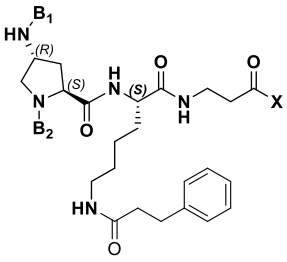
FFL-17



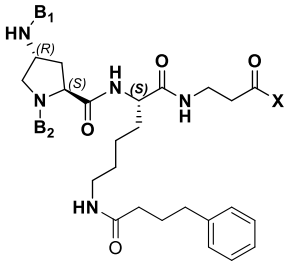
FFL-18



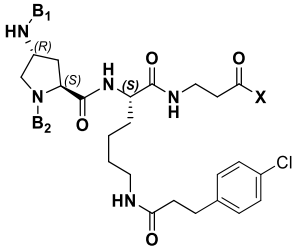
FFL-19



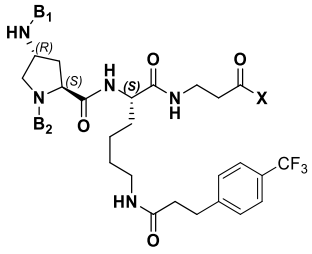
FFL-20



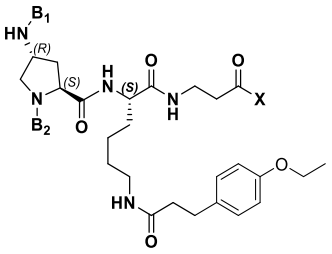
FFL-21



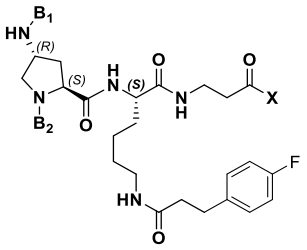
FFL-22



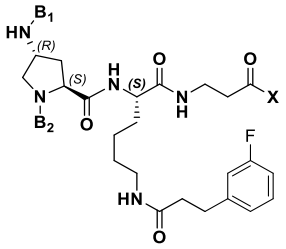
FFL-23



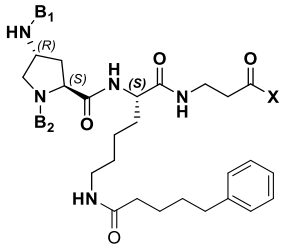
FFL-24



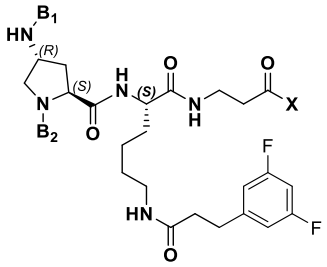
FFL-25



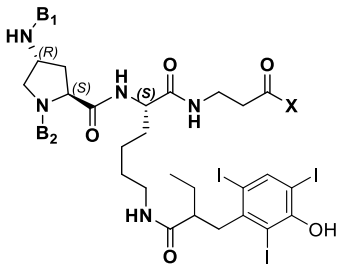
FFL-26



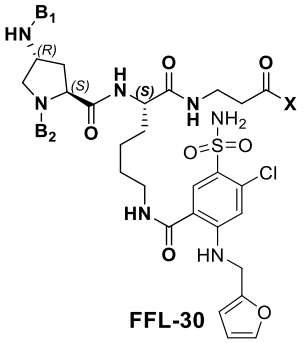
FFL-27



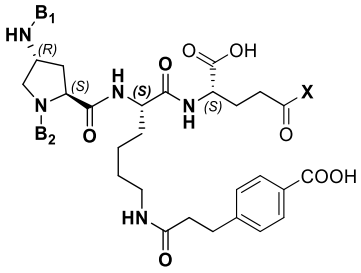
FFL-28



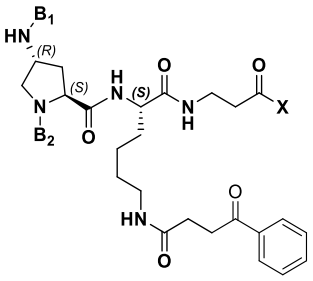
FFL-29



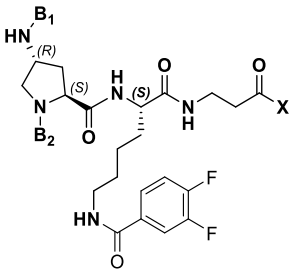
FFL-30



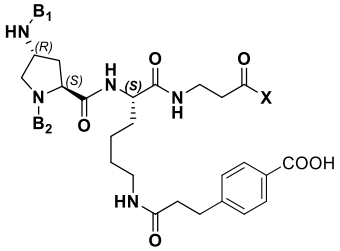
FFL-31



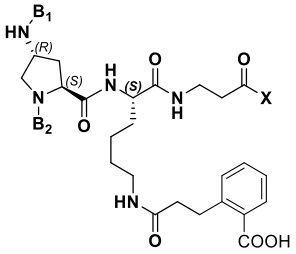
FFL-32



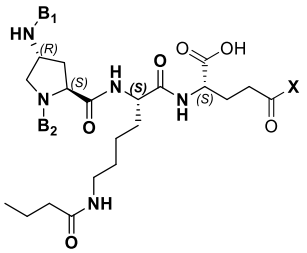
FFL-33



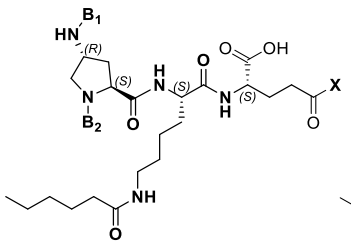
FFL-34



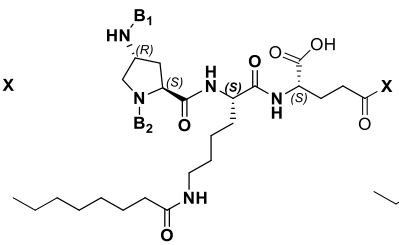
FFL-35



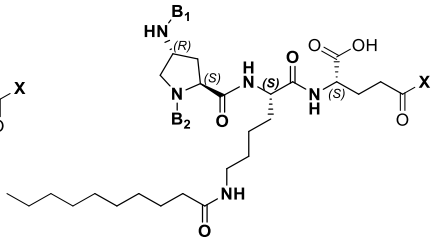
FFL-36



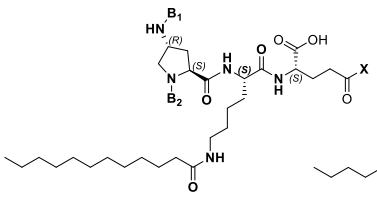
FFL-37



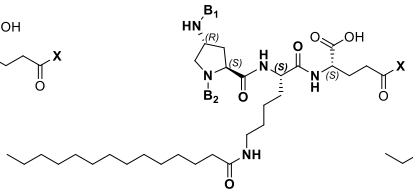
FFL-38



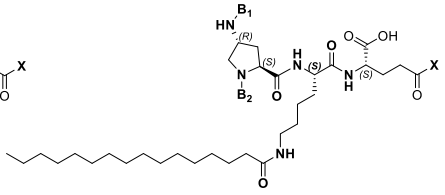
FFL-39



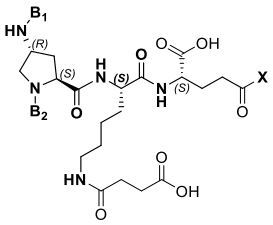
FFL-40



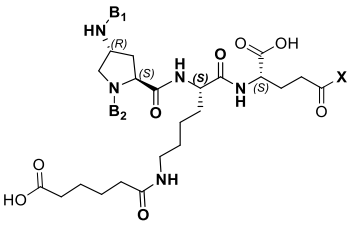
FFL-41



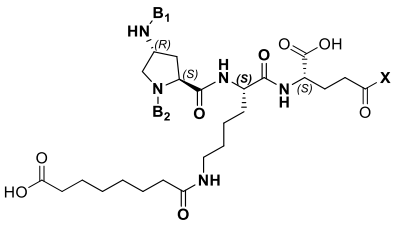
FFL-42



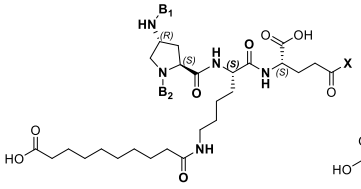
FFL-43



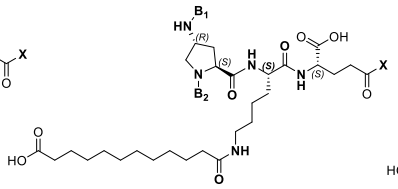
FFL-44



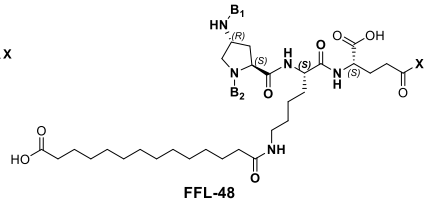
FFL-45



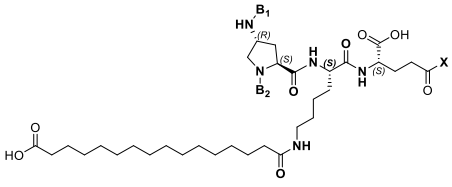
FFL-46



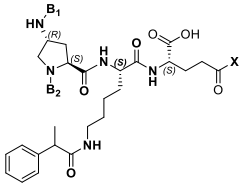
FFL-47



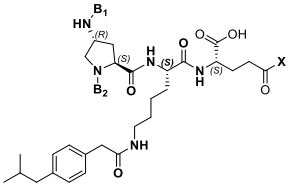
FFL-48



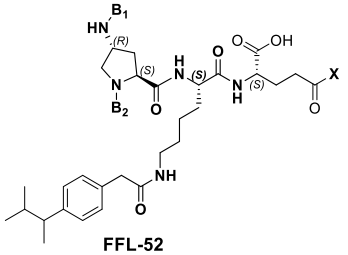
FFL-49



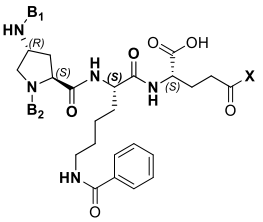
FFL-50



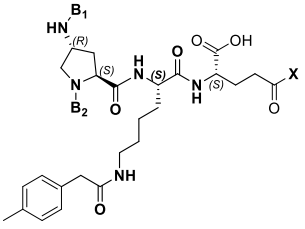
FFL-51



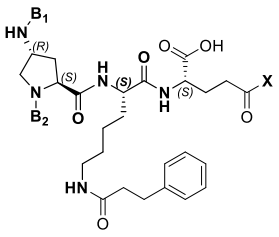
FFL-52



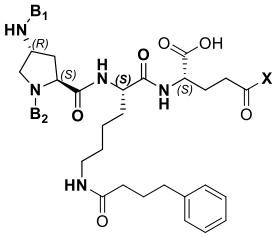
FFL-53



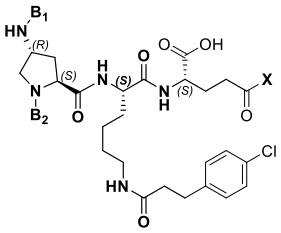
FFL-54



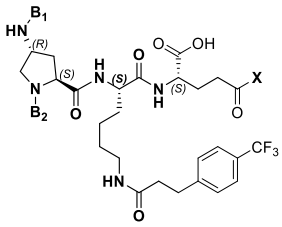
FFL-55



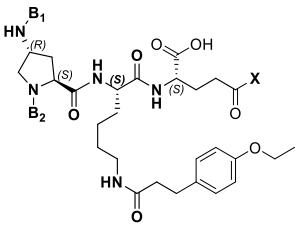
FFL-56



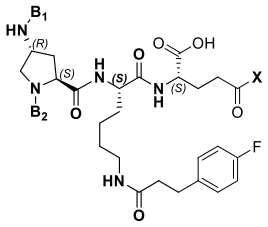
FFL-57



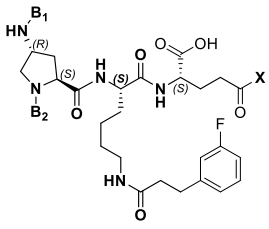
FFL-58



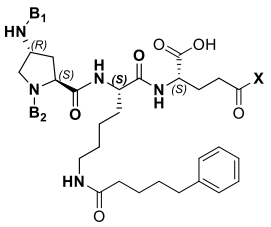
FFL-59



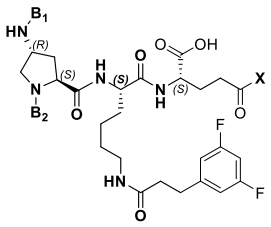
FFL-60



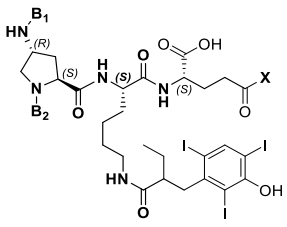
FFL-61



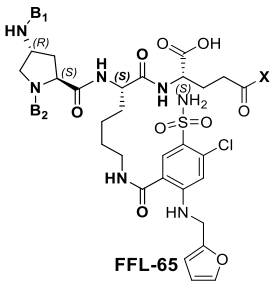
FFL-62



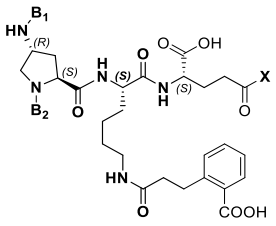
FFL-63



FFL-64

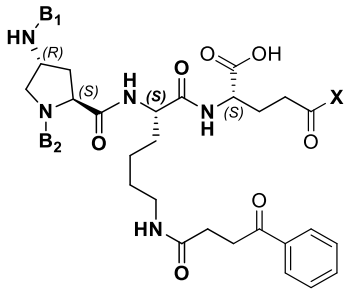


FFL-65



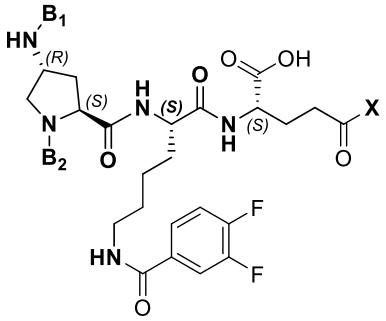
FFL-66

5



FFL-67

, y

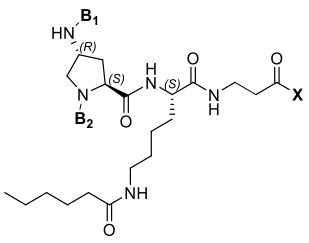


FFL-68

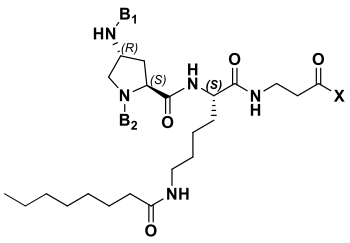
, o estereoisómeros de estos;

en donde X representa un punto de unión covalente a la amina en X1.

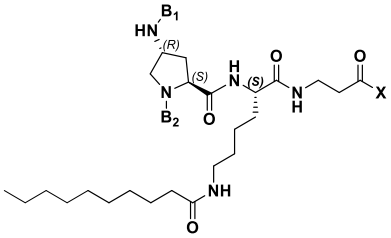
23. El compuesto de la modalidad 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el B_1 y el B_2 se seleccionan independientemente de las Fórmulas F2 y F7; en donde cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, CF_3, y F, en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b con una amina de X1 y cada uno de los Z1c y el uno o más Z1b en combinación se seleccionan de las Fórmulas FFL 2-5, 9-12, 16, 20, 21, 27, 32, 34, 35, 37-40, 44-47, 51, 55, 56, 62, 66, y 67:



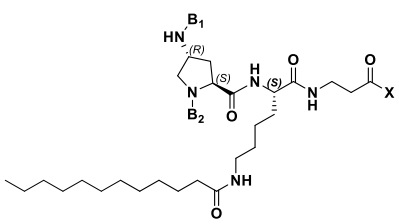
FFL-2



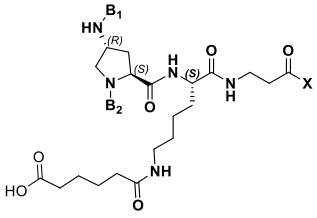
FFL-3



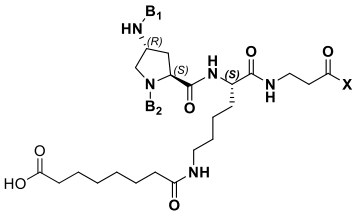
FFL-4



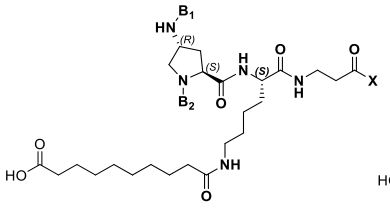
FFL-5



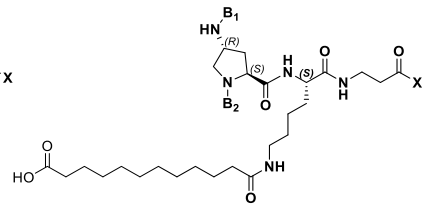
FFL-9



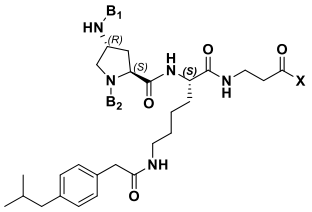
FFL-10



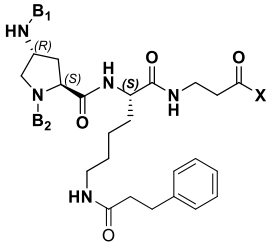
FFL-11



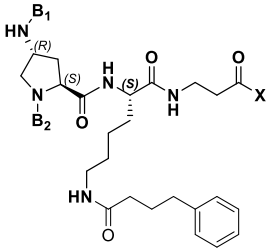
FFL-12



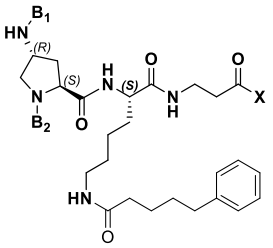
FFL-16



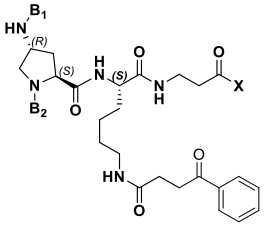
FFL-20



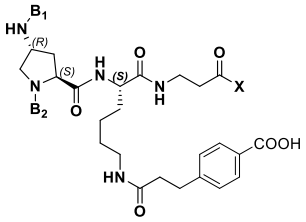
FFL-21



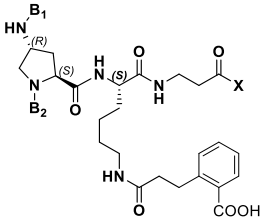
FFL-27



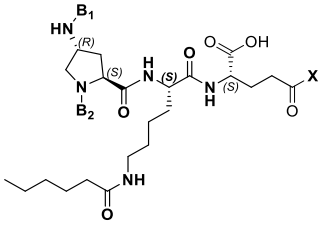
FFL-32



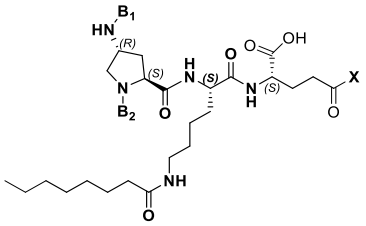
FFL-34



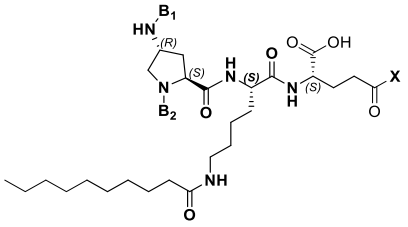
FFL-35



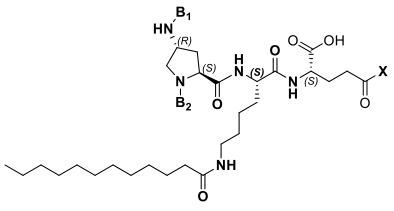
FFL-37



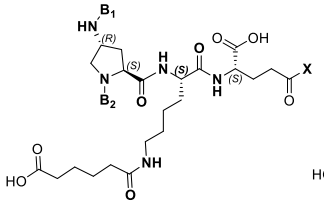
FFL-38



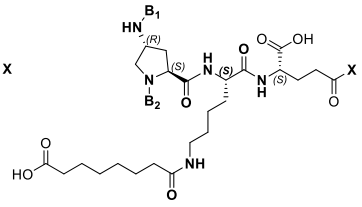
FFL-39



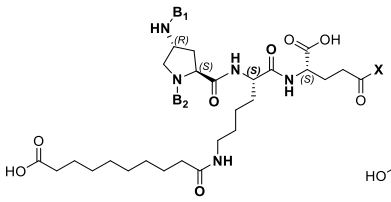
FFL-40



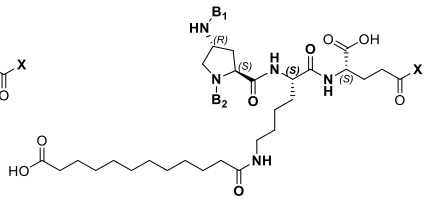
FFL-44



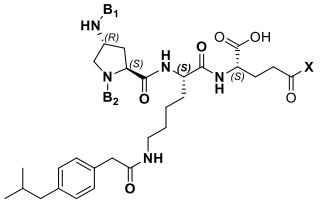
FFL-45



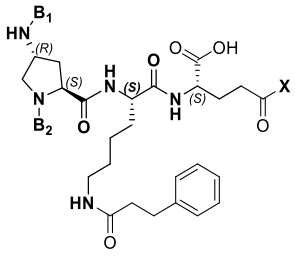
FFL-46



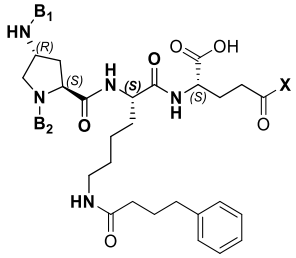
FFL-47



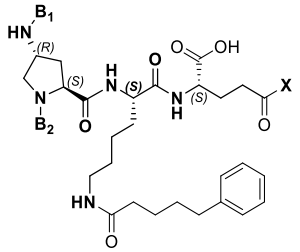
FFL-51



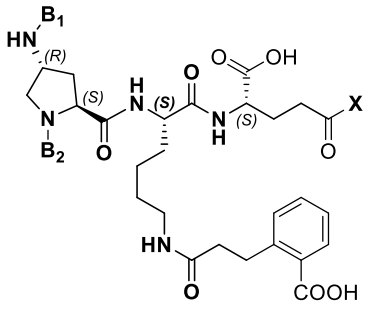
FFL-55



FFL-56

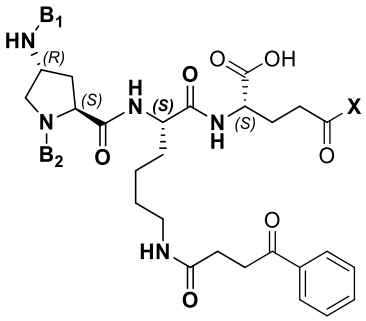


FFL-62



FFL-66

, y

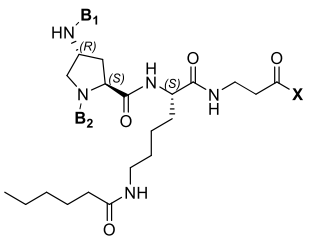


FFL-67

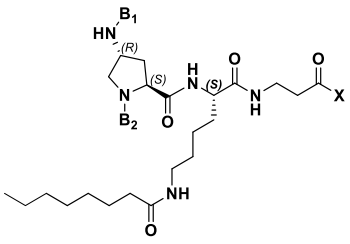
, o estereoisómeros de estos;

en donde X representa un punto de unión covalente a la amina en X1.

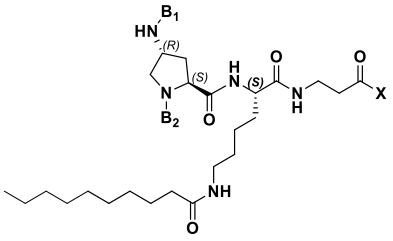
24. El compuesto de la modalidad 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el B_1 y el B_2 son cada uno independientemente la Fórmula F2, en donde cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, CF_3, y F; en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b con una amina de X1 y cada uno de los Z1c y el uno o más Z1b en combinación se seleccionan de las Fórmulas FFL 2-5, 9-12, 16, 20, 21, 27, 32, 34, 35, 37-40, 44-47, 51, 55, 56, 62, 66, y 67:



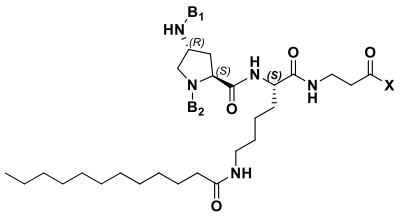
FFL-2



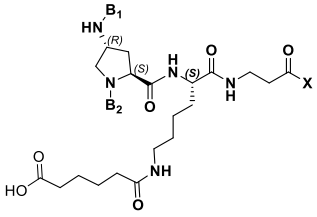
FFL-3



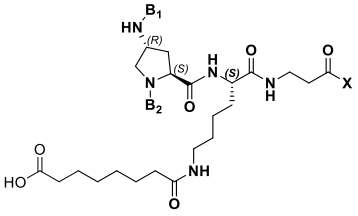
FFL-4



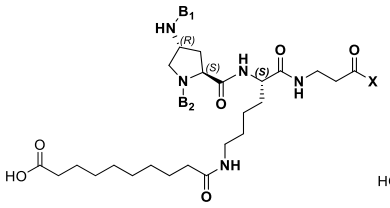
FFL-5



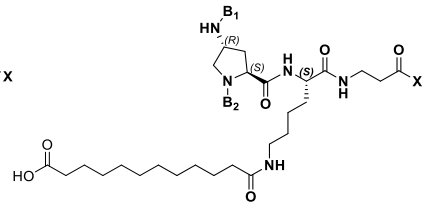
FFL-9



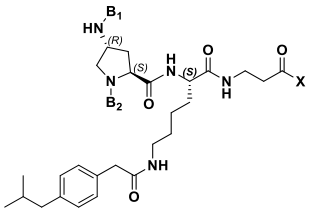
FFL-10



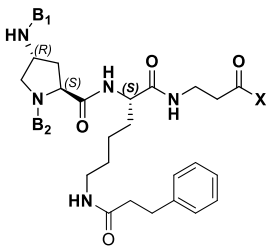
FFL-11



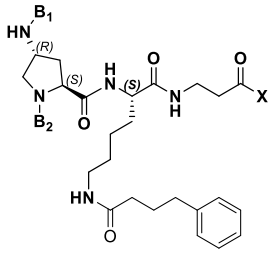
FFL-12



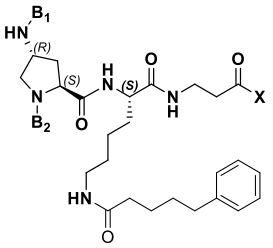
FFL-16



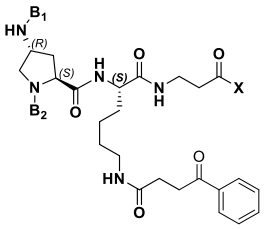
FFL-20



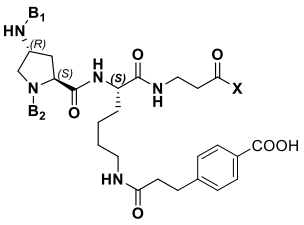
FFL-21



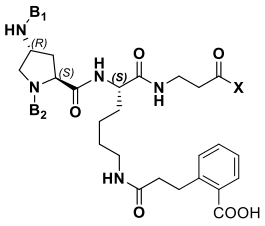
FFL-27



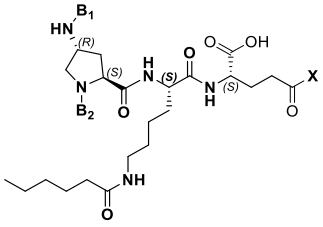
FFL-32



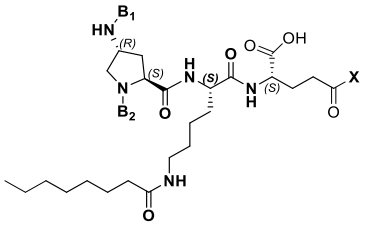
FFL-34



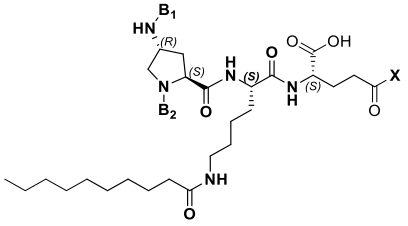
FFL-35



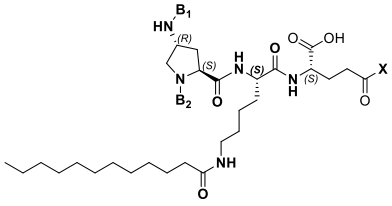
FFL-37



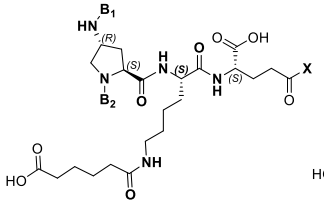
FFL-38



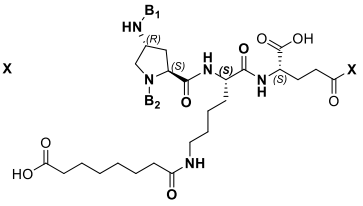
FFL-39



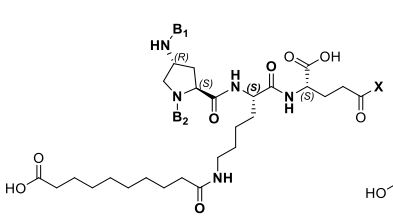
FFL-40



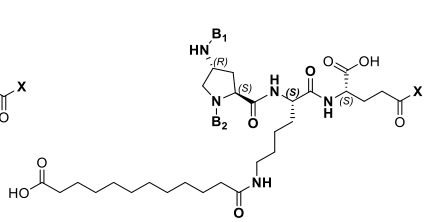
FFL-44



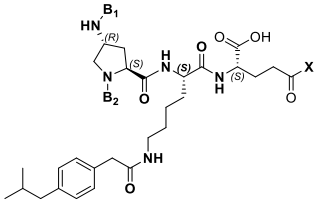
FFL-45



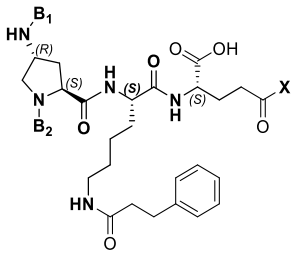
FFL-46



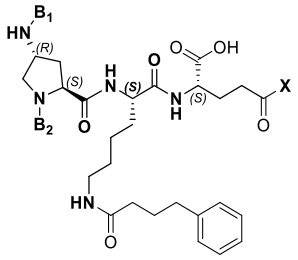
FFL-47



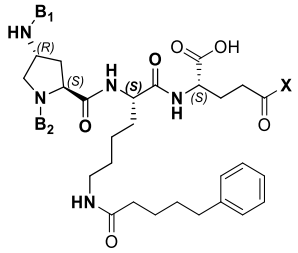
FFL-51



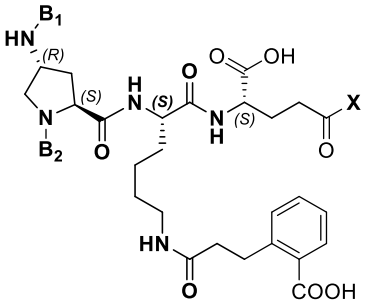
FFL-55



FFL-56

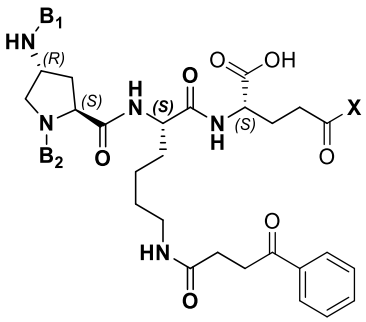


FFL-62



FFL-66

, y



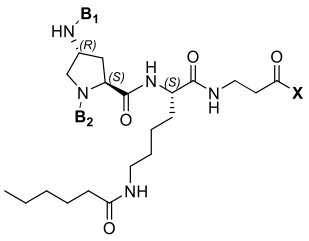
FFL-67

, o estereoisómeros de estos;

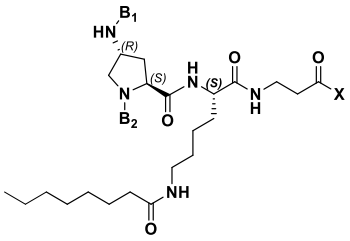
en donde X representa un punto de unión covalente a la amina en X1.

25. El compuesto de la modalidad 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el B_1 y el B_2 son cada uno independientemente la Fórmula F7A, en donde cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, CF_3, y F; en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b con una amina de X1 y cada uno de los Z1c y el uno o más Z1b en combinación se seleccionan de las

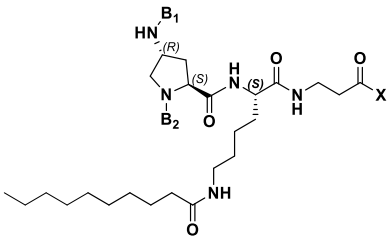
Fórmulas FFL 2-5, 9-12, 16, 20, 21, 27, 32, 34, 35, 37-40, 44-47, 51, 55, 56, 62, 66, y 67:



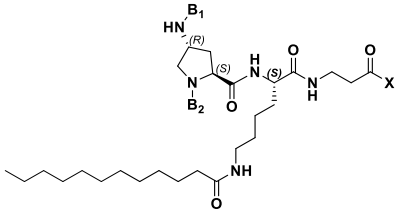
FFL-2



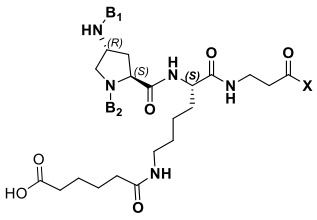
FFL-3



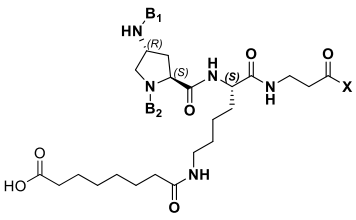
FFL-4



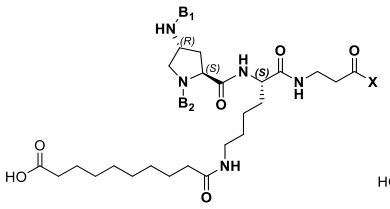
FFL-5



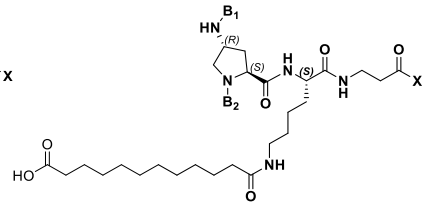
FFL-9



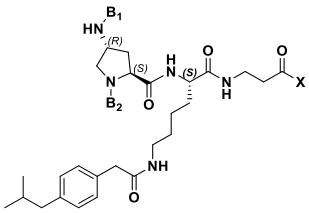
FFL-10



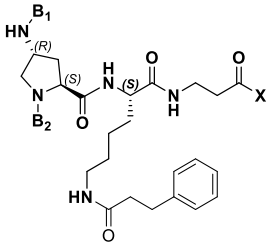
FFL-11



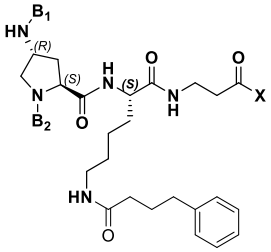
FFL-12



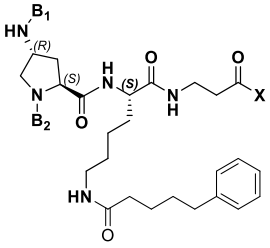
FFL-16



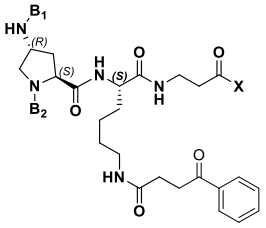
FFL-20



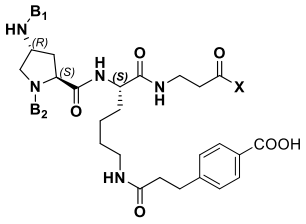
FFL-21



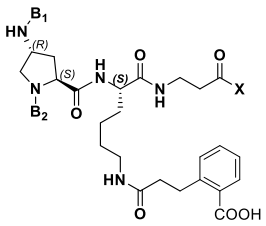
FFL-27



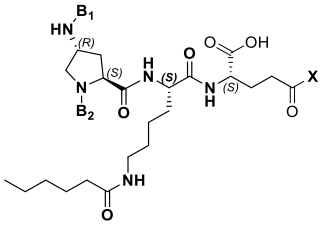
FFL-32



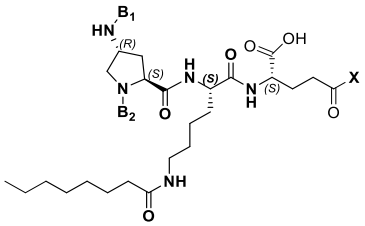
FFL-34



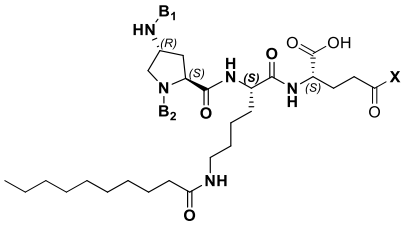
FFL-35



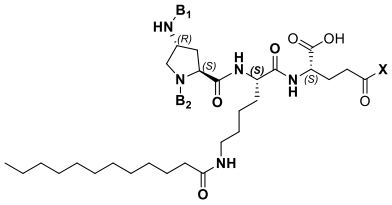
FFL-37



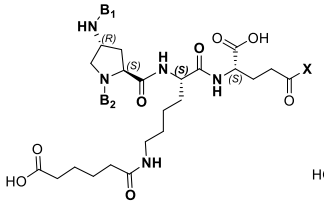
FFL-38



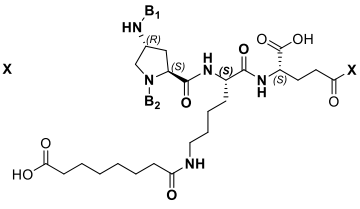
FFL-39



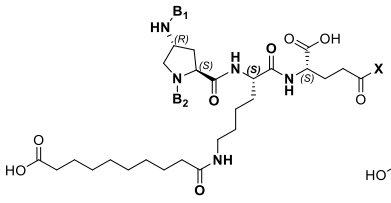
FFL-40



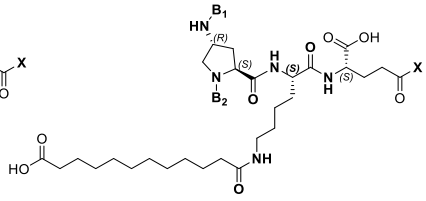
FFL-44



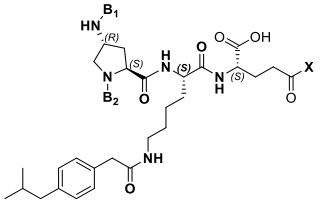
FFL-45



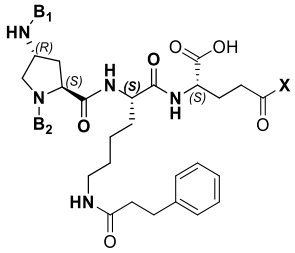
FFL-46



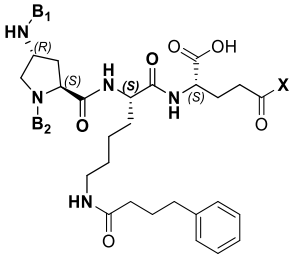
FFL-47



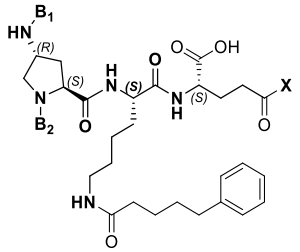
FFL-51



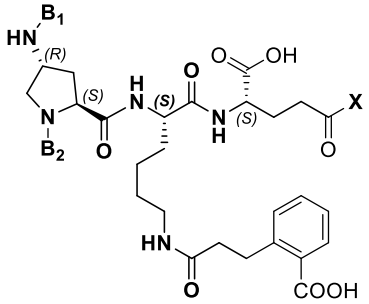
FFL-55



FFL-56

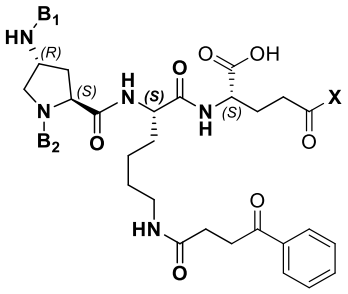


FFL-62



FFL-66

, y



FFL-67

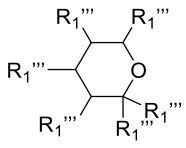
, o estereoisómeros de estos;

en donde X representa un punto de unión covalente a la amina en X1.

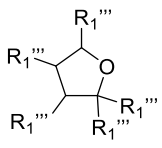
26. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene afinidad para unirse a una o más proteínas glicadas o proteínas glicosiladas y/o porciones de azúcar o sacáridos o polisacáridos en la superficie de las células.

27. El compuesto de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde q' es al menos 2, y en donde al menos uno de Z1c es una porción de azúcar, una porción que contiene diol, y una porción que contiene poliol.

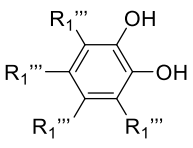
28. El compuesto de la modalidad 27, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z1c se selecciona de las Fórmulas STR1, STR2, STR3, STR4, y STR5:



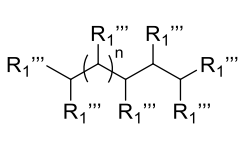
STR1



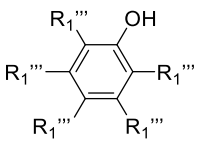
STR2



STR3



STR4



STR5

en donde:

un R_1''' representa el punto de unión a un Z1b;

cada átomo de carbono unido a un R_1''' tiene independientemente estereoquímica (R) o (S);

cada R_1''' restante se selecciona independientemente de —H, —OR^3, —$N(R^3)_2$, —SR^3, —OH, —OCH_3, —OR^5, NHC(O)CH_3, —CH_2R^3, —C(O)NHOH, —NHC(O)CH_3, —CH_2OH, —CH_2OR^5, —NH_2, —CH_2R^4, —R^6, y —R^7, en donde en STR1, STR2, y STR4 al menos uno del R_1 restante es OH,

cada R^3 se selecciona independientemente de —H, acetilo, fosfato, —R^2, —SO_2R^2, —$S(O)R^2$, —$P(O)(OR^2)_2$, —$C(O)R^2$, —CO_2R^2, y —$C(O)N(R^2)_2$,

cada R^2 se selecciona independientemente de —H, un anillo alifático C_{1-6}, un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un alquilo C_1-C_6,

cada R^4 se selecciona independientemente de —H, —OH, —OR^3, —$N(R^3)_2$, —OR^5 y —SR^3;

cada R^5 se selecciona independientemente de un monosacárido, un disacárido, un trisacárido, una pentosa y una hexosa,

cada R^6 se selecciona independientemente de —$NCOCH_2$—, —$(OCH_2CH_2)_n$—, un grupo —O—alquileno C_{1-9}, y un grupo alquileno C_{1-9} sustituido en el que uno o más grupos metileno son opcionalmente reemplazados por —O—, —$(CH_2)_n$—, —OCH_2—,

—$N(R^2)C(O)$—, —$N(R^2)C(O)N(R^2)$—, —SO_2—, —$SO_2N(R^2)$—, —$N(R^2)SO_2$—, —S—, —$N(R^2)$—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —$C(O)N(R^2)$—, o —$N(R^2)SO_2N(R^2)$—, en donde el índice n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8,

cada R^7 se selecciona independientemente de —$N(R^2)_2$, —F, —Cl, —Br, —I, —SH, —OR^2, —SR^2, —NH_2, —N_3, —$C{\equiv}CR^2$, —$CH_2C{\equiv}CH$, —$C{\equiv}CH$, —CO_2R^2, —$C(O)R^2$,—OSO_2R^2 —$N(R^2)_2$, —OR^2, —SR^2, y —CH_3, —CH_2NH_2, y

las estructuras STR1, STR2, STR3, STR4, y STR5 incluyen opcionalmente uno o más grupos protectores acetilo, acetileno, acetónido, y/o pinacol.

29. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X1 comprende una hormona humana polipeptídica, un agonista del receptor de insulina, una hormona endocrina, insulina, insulina humana, glucagón, amilina, relaxina, GLP-1, GIP, oxintomodulina, somatostatina, polipéptido inhibidor gástrico, polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, un péptido híbrido que comprende secuencias de dos o más hormonas polipeptídicas humanas, o un análogo de cualquiera de estas.

30. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-2 y 19-29, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X1 comprende una insulina que tiene una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 25, 24051, y 24052, y opcionalmente la cadena B comprende una secuencia

seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24060, 24061, 24062, 24063, 24064, y 25000–25397.

31. El compuesto de la modalidad 30, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X1 comprende una insulina que tiene una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 24051, y 24052, y

en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24063, 25095, 25228, 25229, 25232, 25236, 25305, 25308, 25312, y 25380-25397;

cada Z1b se selecciona independientemente de FL3, FL5, FL5A, FL5B, FL65A, FL65B, FL69A, y FL69B;

cada Z1c se selecciona independientemente de FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, y FF227, en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más de Z1b a un residuo de lisina en X1; y

B_1 y B_2 son cada uno independientemente de la Fórmula F2 o Fórmula F7.

32. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada B_1 y B_2 se selecciona independientemente de F2 y F7 y se conjuga covalentemente a Z1c usando un enlace amida,

cada Z1b se selecciona independientemente de (i) FL3, en donde p es 1, 2, o 3; (ii) FL5B, en donde p es 2, 3, o 4; (iii) FL65A; y (iv) FL69A, en donde p es 2, 3, o 4;

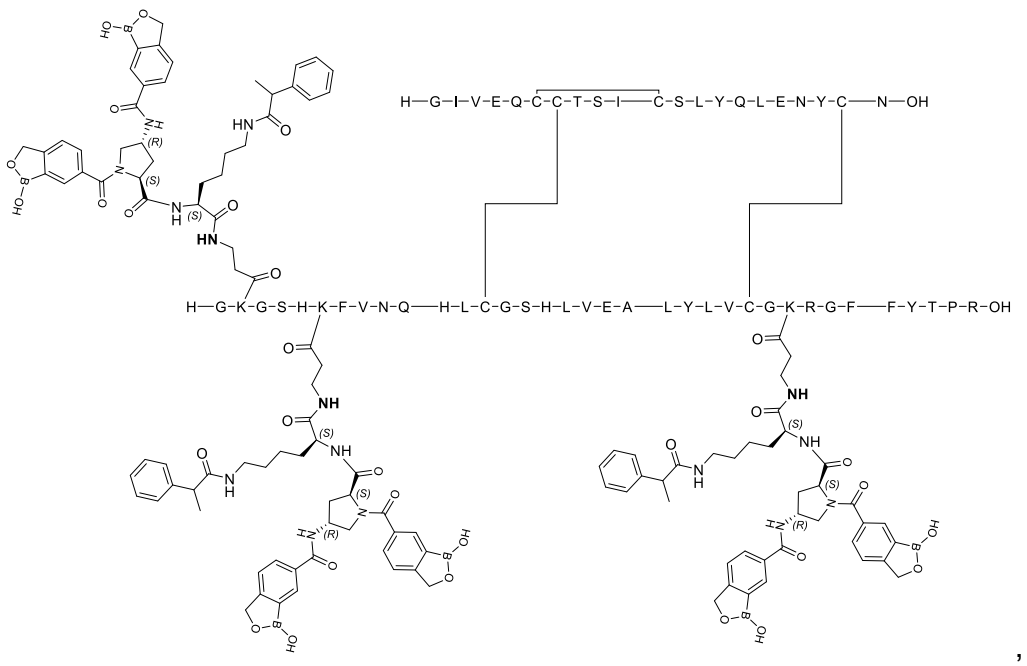
cada Z1c se selecciona independientemente de FF12A, FF116A, y FF227, en donde cada Z1c se conjuga covalentemente a través de uno o más del Z1b a un residuo de lisina en X1; y

X1 es un polipéptido que comprende un agonista del receptor de insulina que tiene una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 24051, y 24052, y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24063, 25095, 25228, 25229, 25232, 25236, 25305, 25308, 25312, y 25380-25397, y en donde al menos dos lisinas en X1 se conjugan cada una independientemente con Z1b.

33. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un Z1c es FF227 e i es 1.

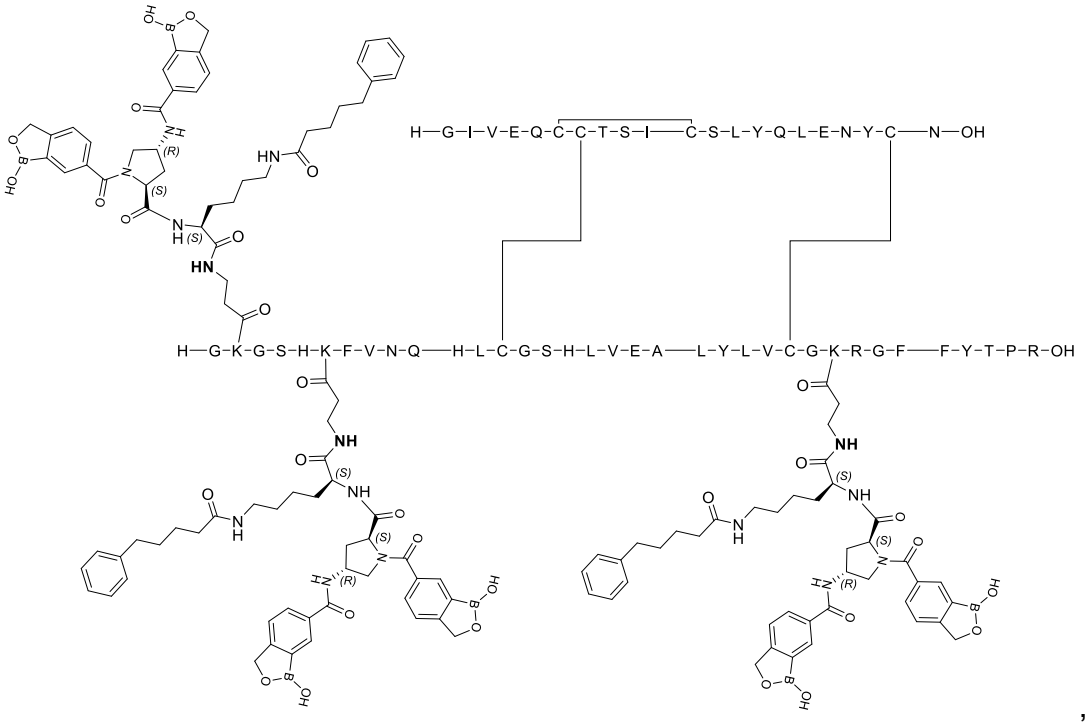
34. El compuesto de la modalidad 1 o 2, en donde el compuesto se selecciona de:

Ejemplo 1A:



,

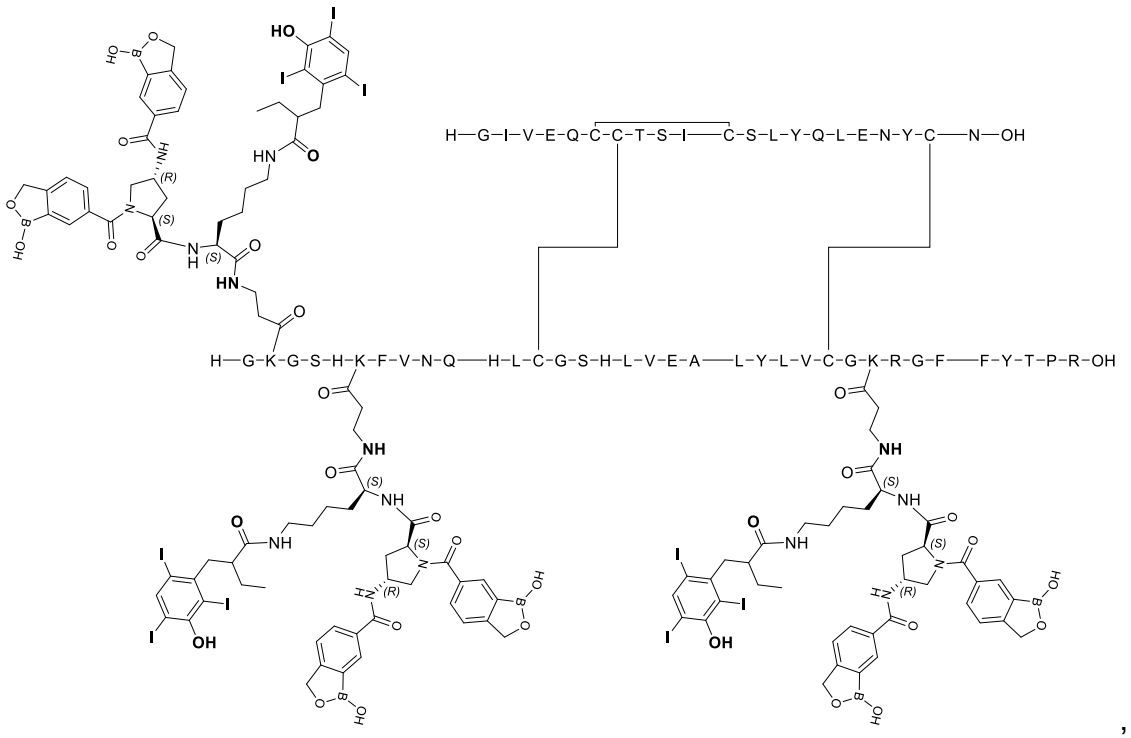
Ejemplo 2A:



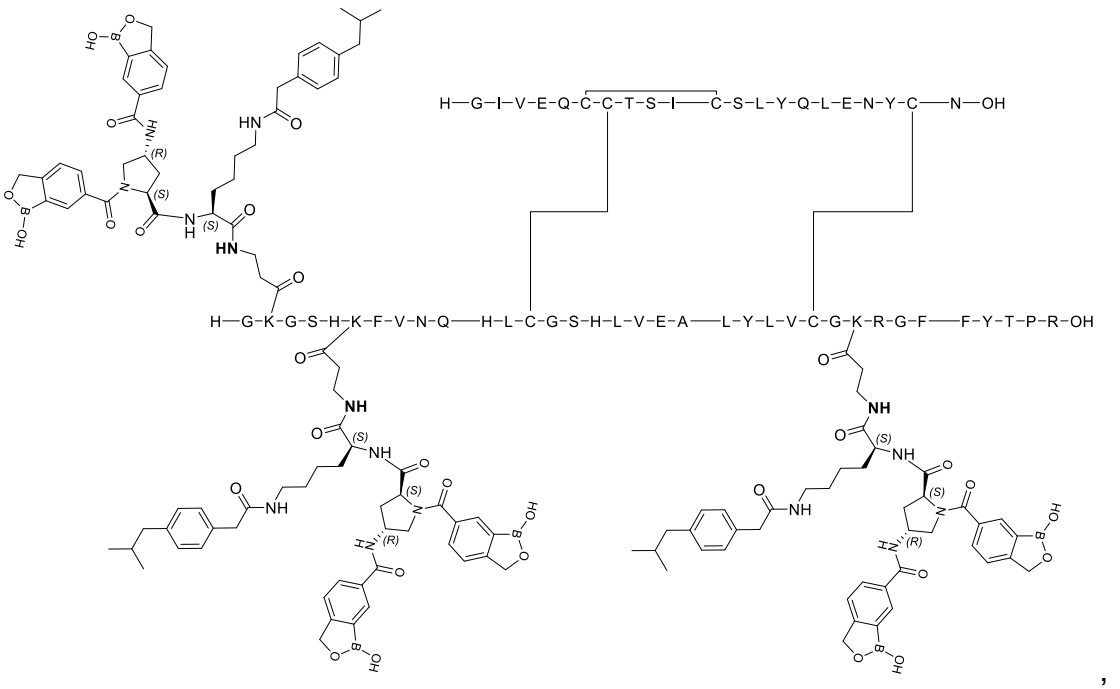
,

5

Ejemplo 3A:

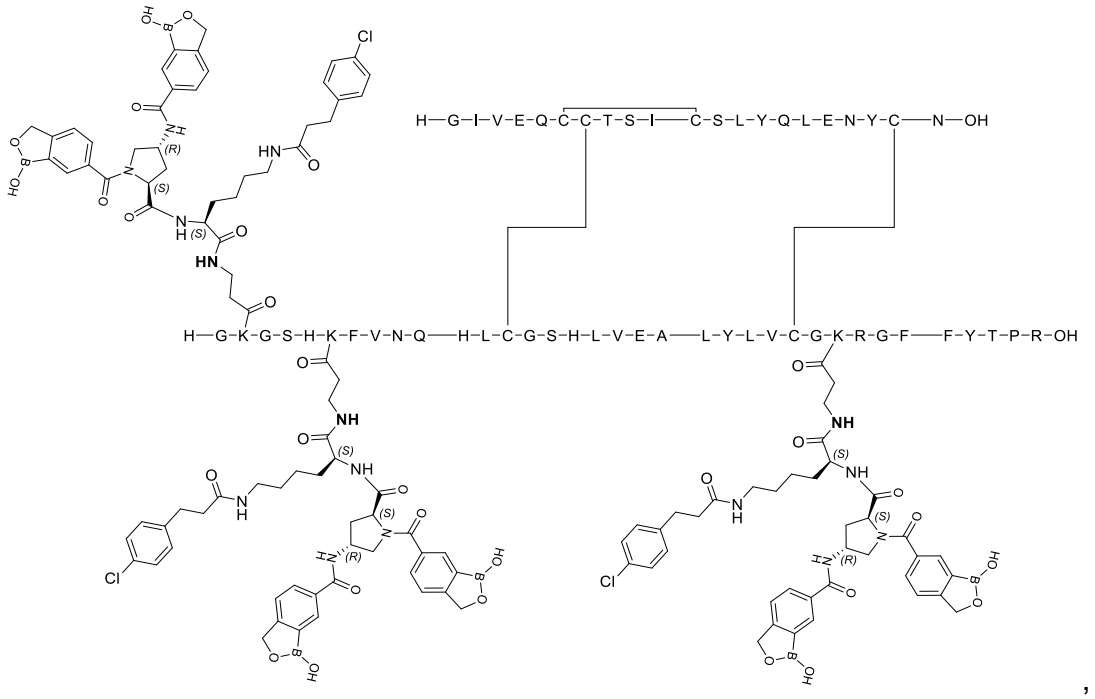


Ejemplo 4A:



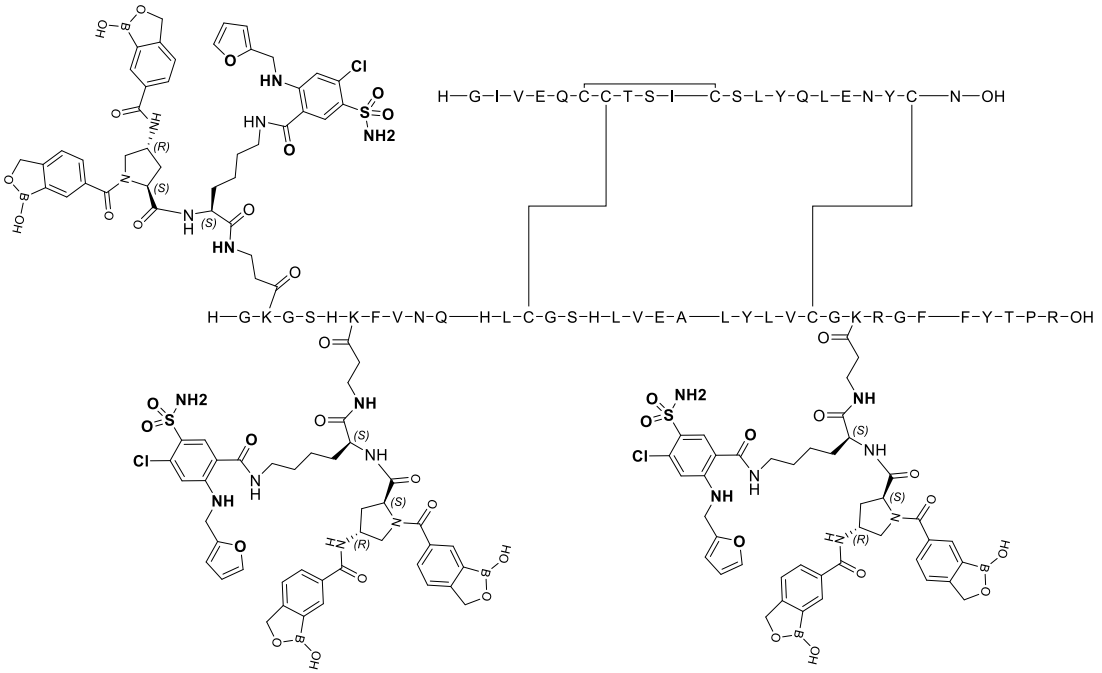
5

Ejemplo 5A:



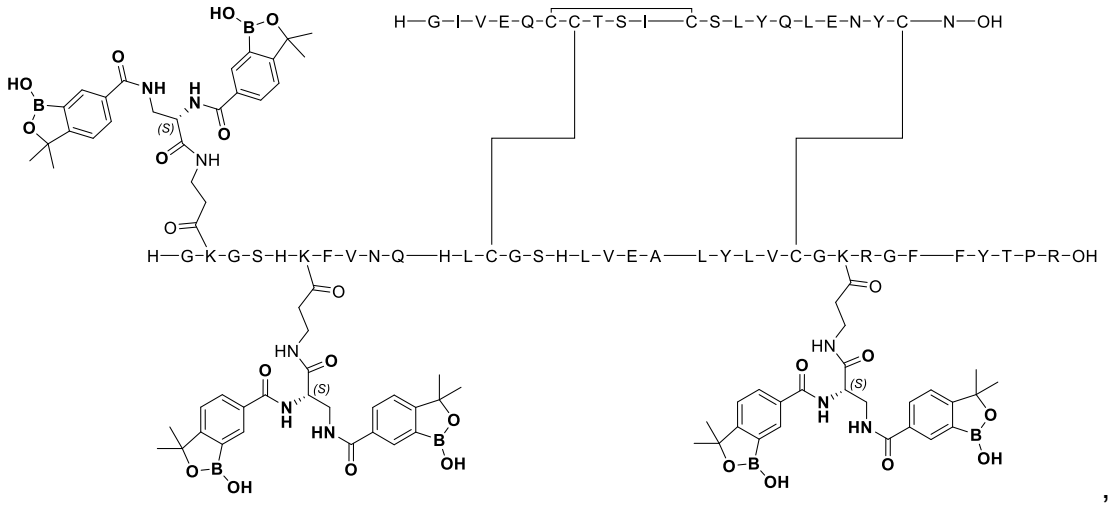
,

Ejemplo 6A:



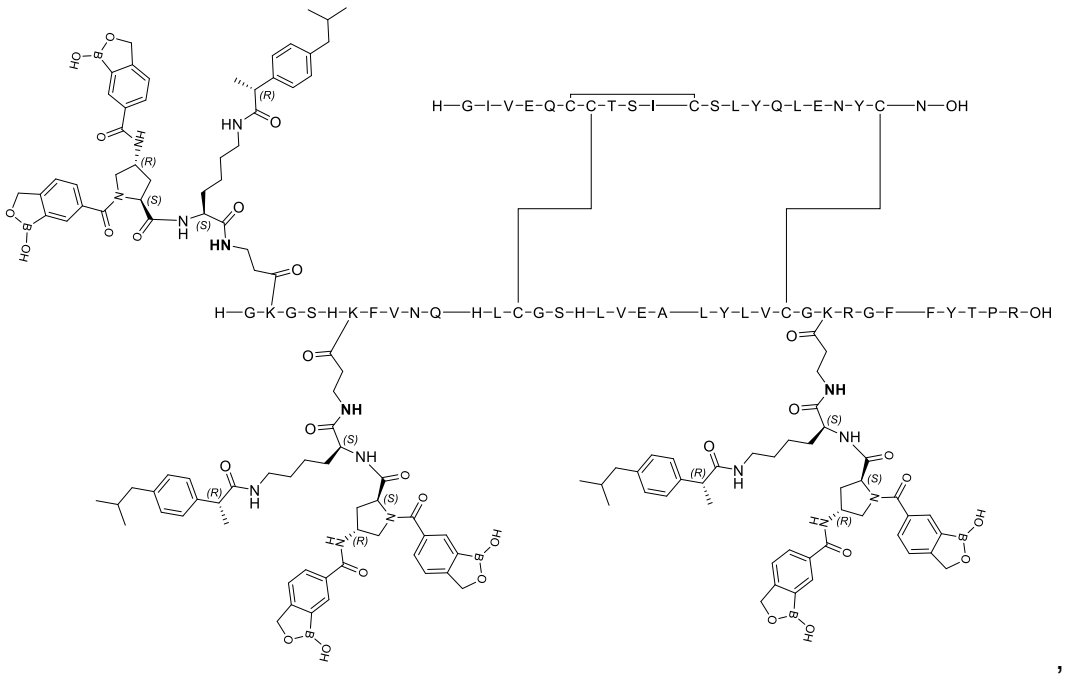
,

Ejemplo 7A:



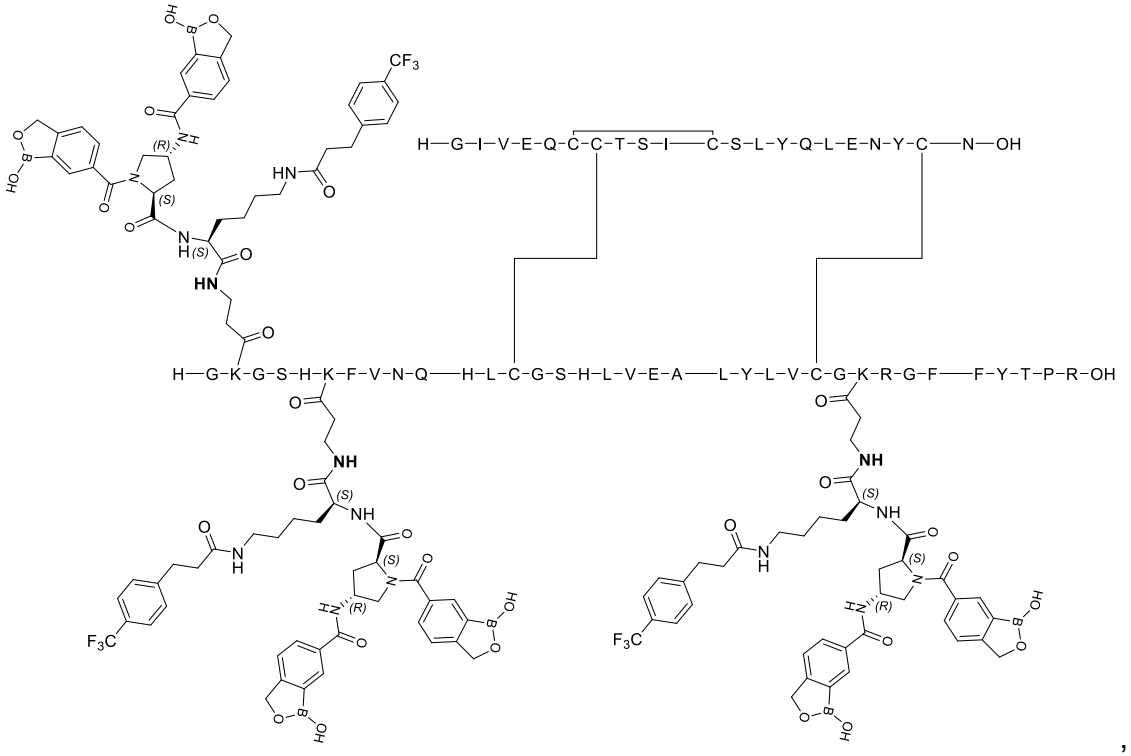
,

Ejemplo 8A:

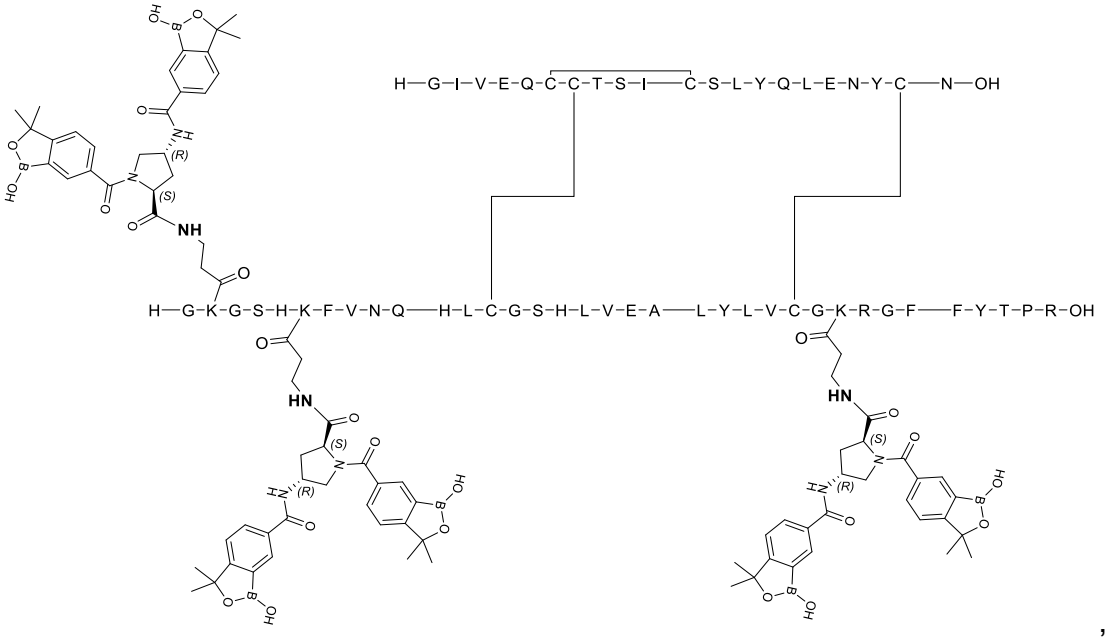


,

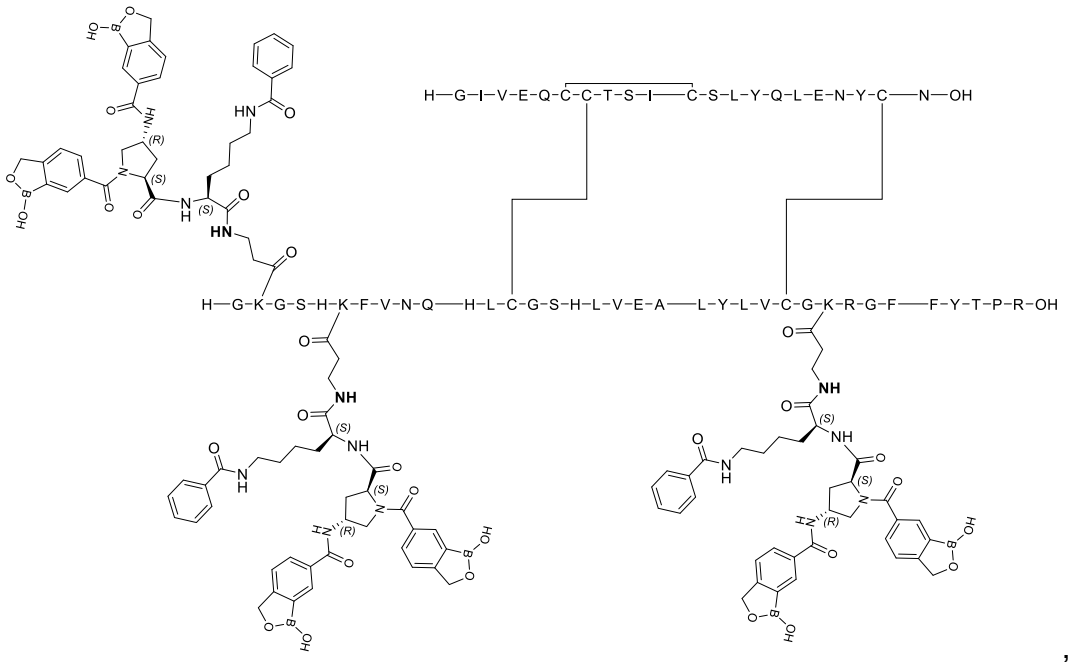
Ejemplo 9A:



Ejemplo 10A:

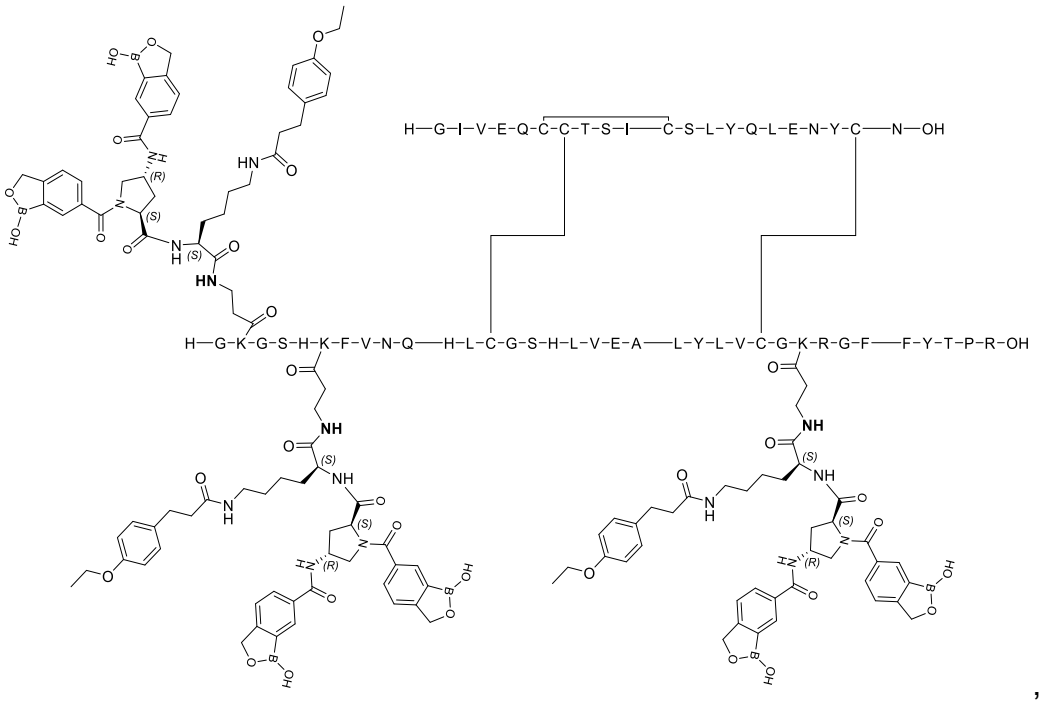


Ejemplo 11A:



,

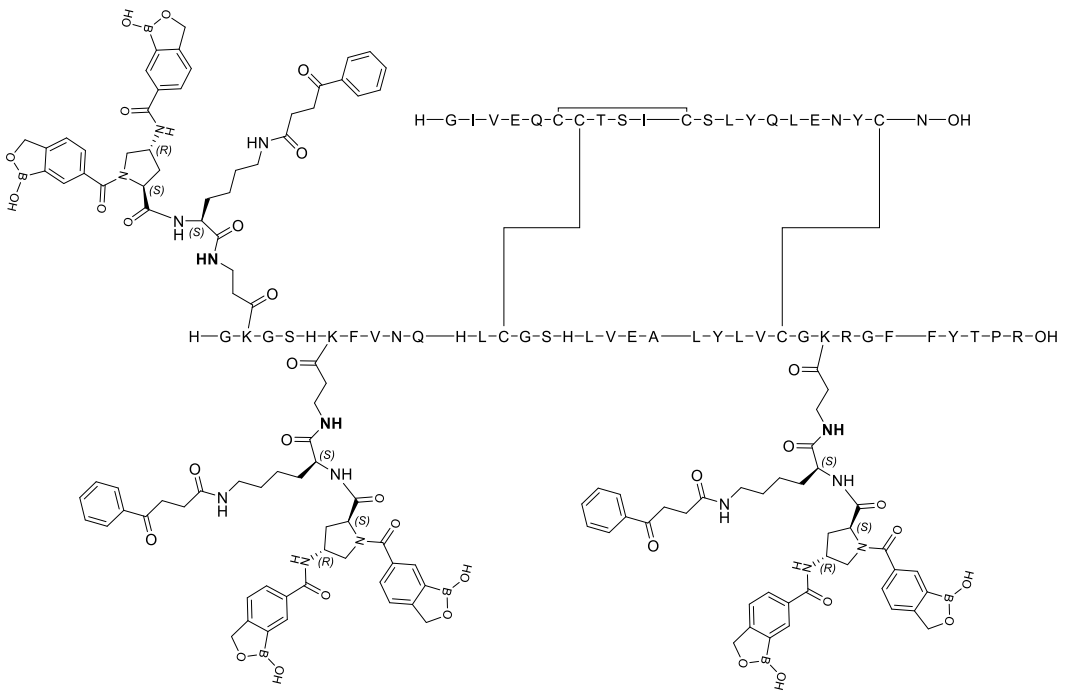
Ejemplo 12A:



,

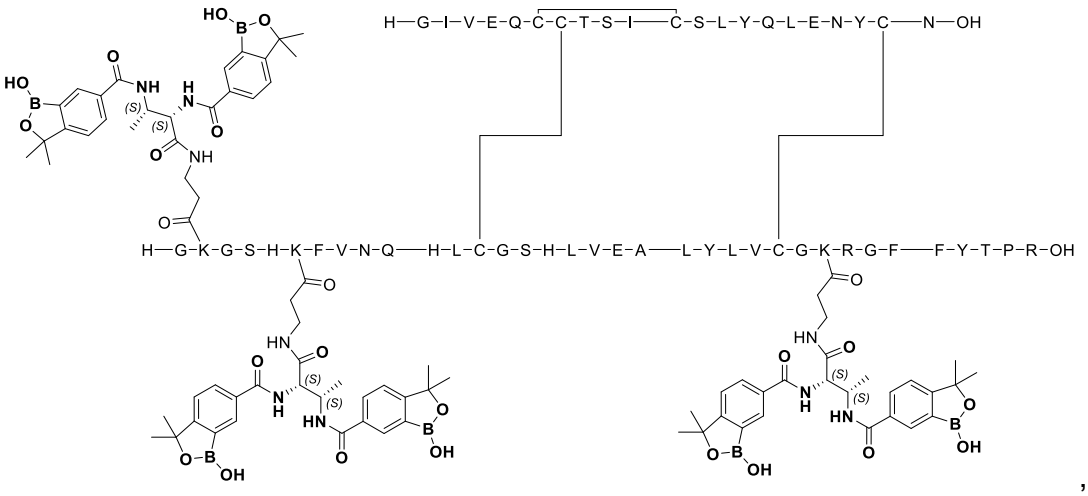
5

Ejemplo 13A:



,

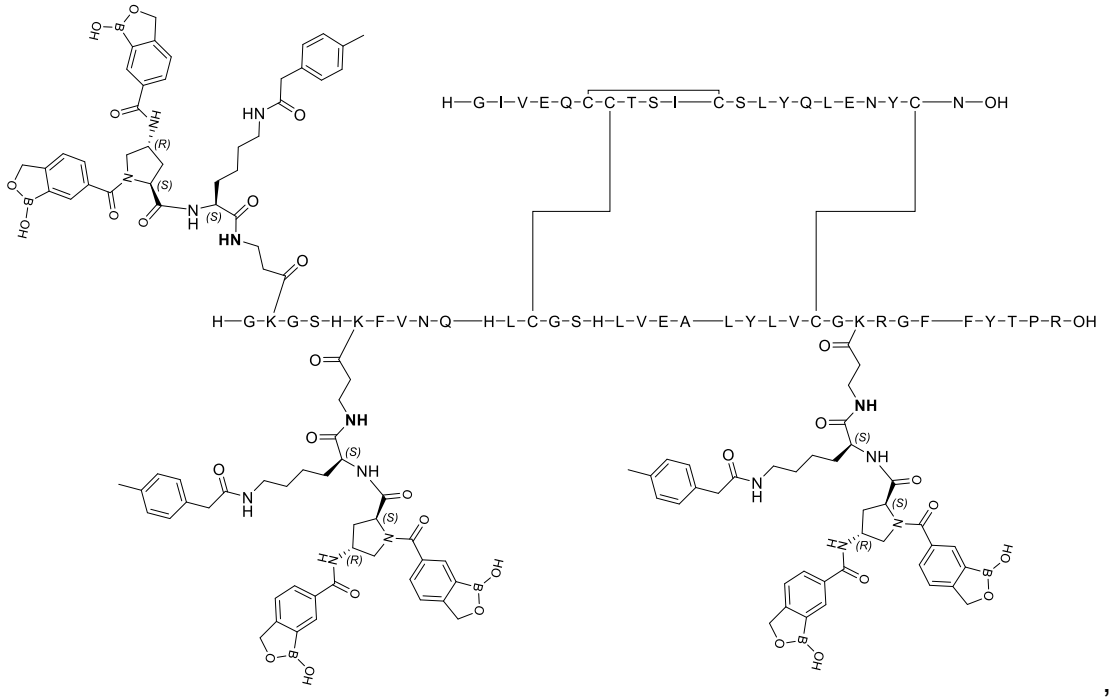
Ejemplo 14A:



,

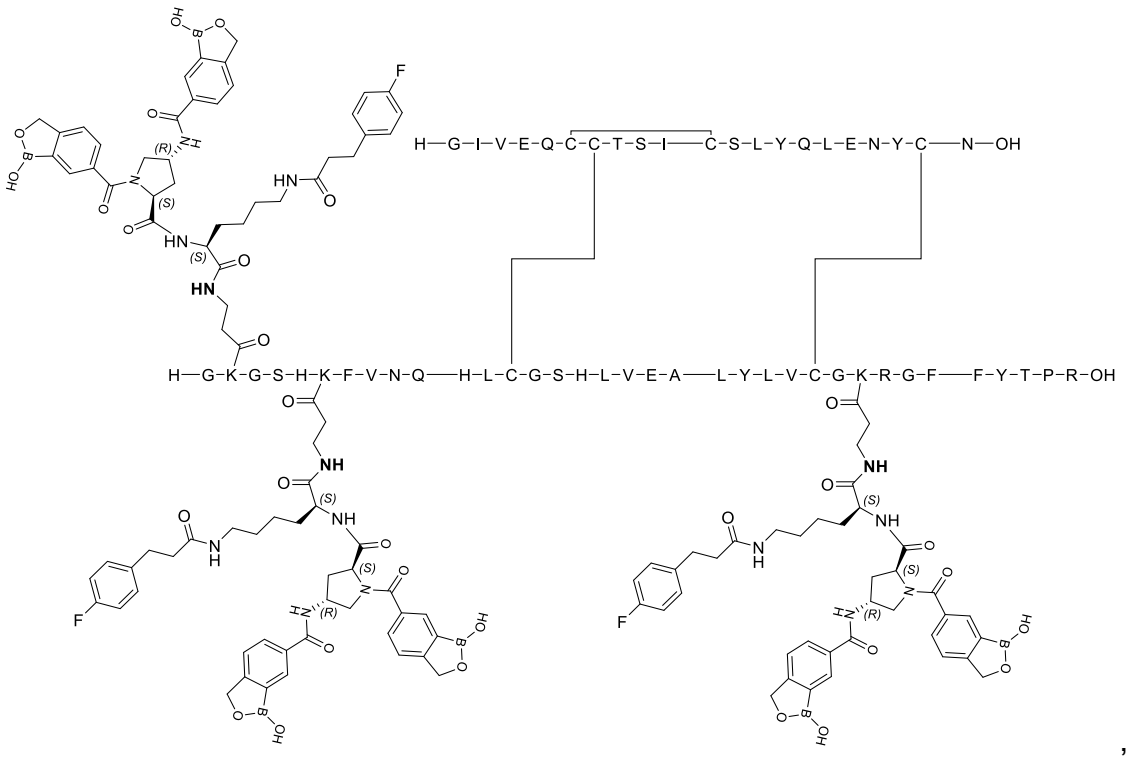
5

Ejemplo 15A:



,

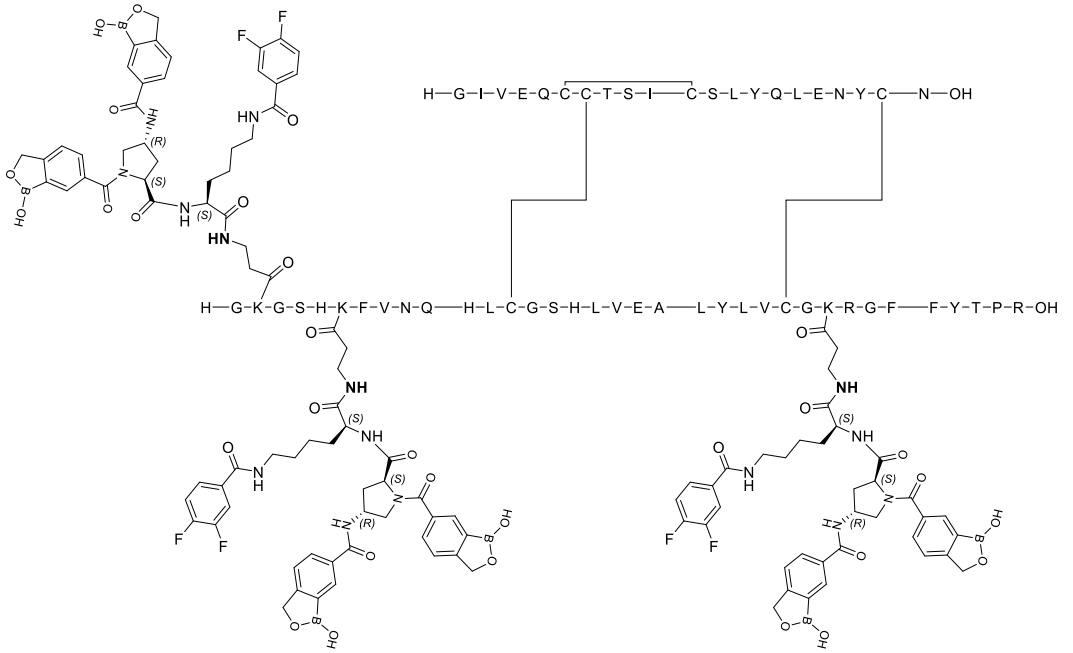
Ejemplo 16A:



,

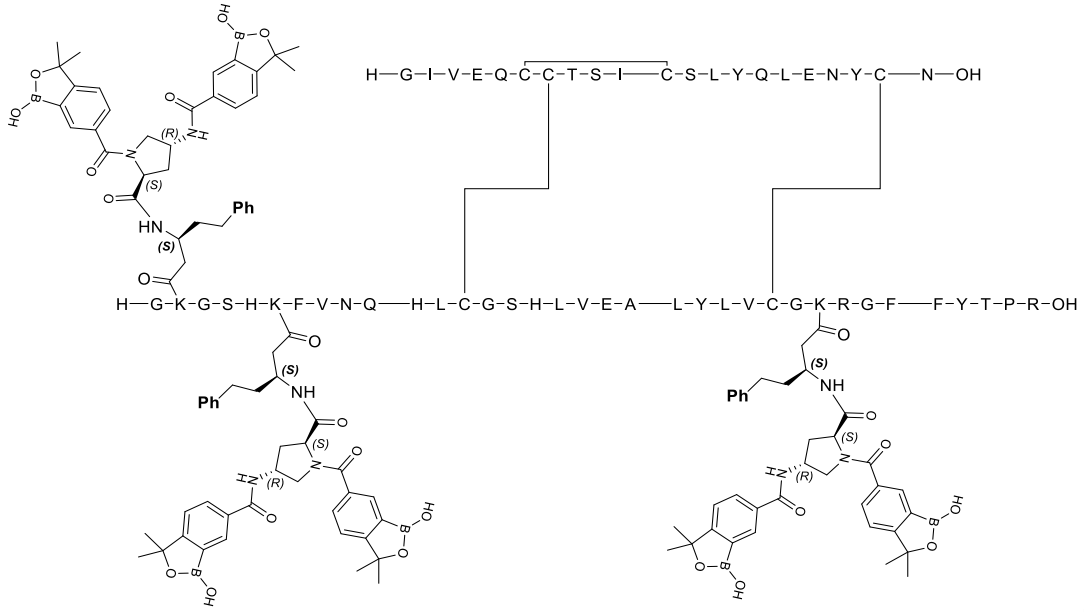
5

Ejemplo 17A:



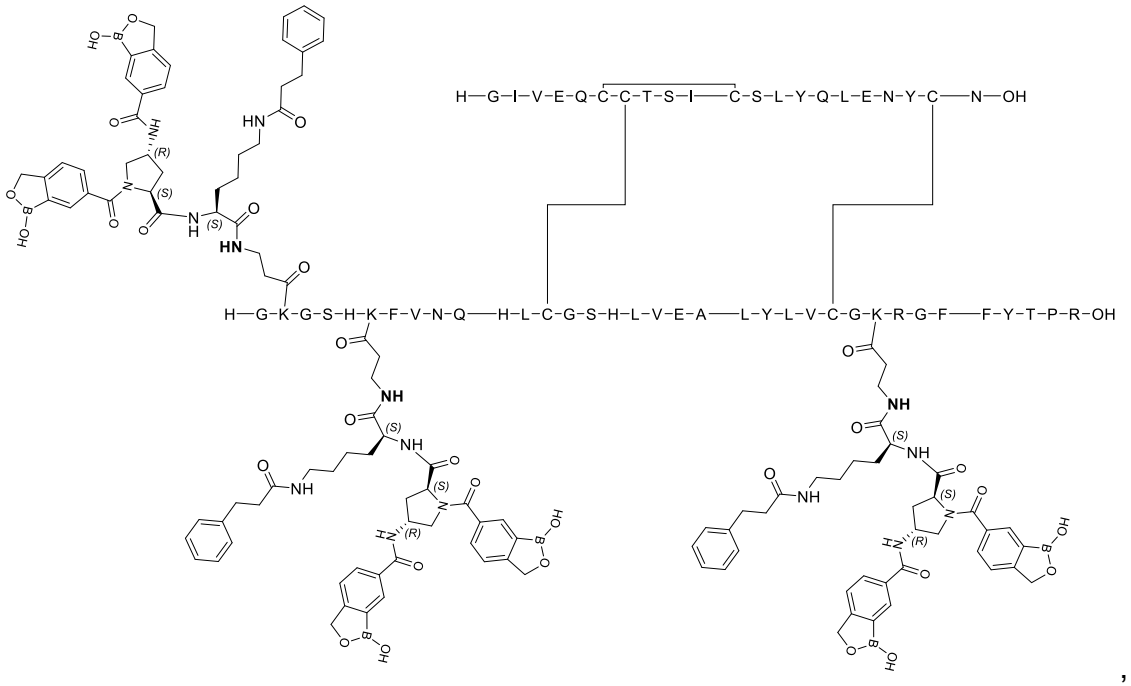
,

Ejemplo 18A:



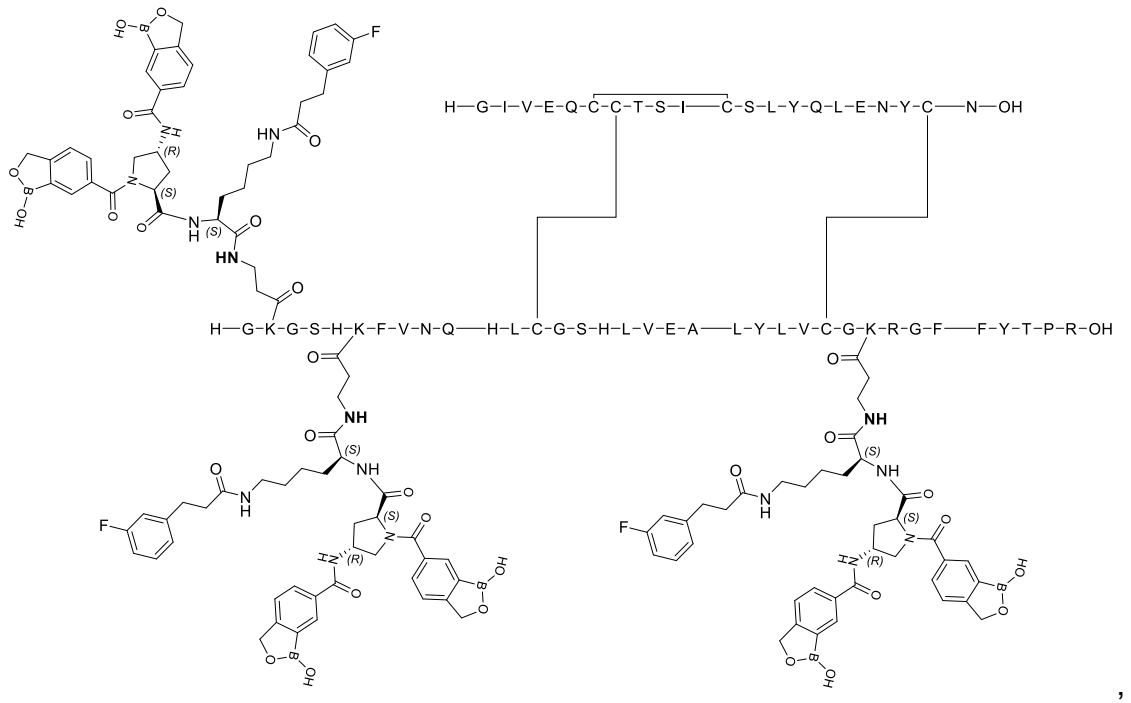
,

Ejemplo 19A:



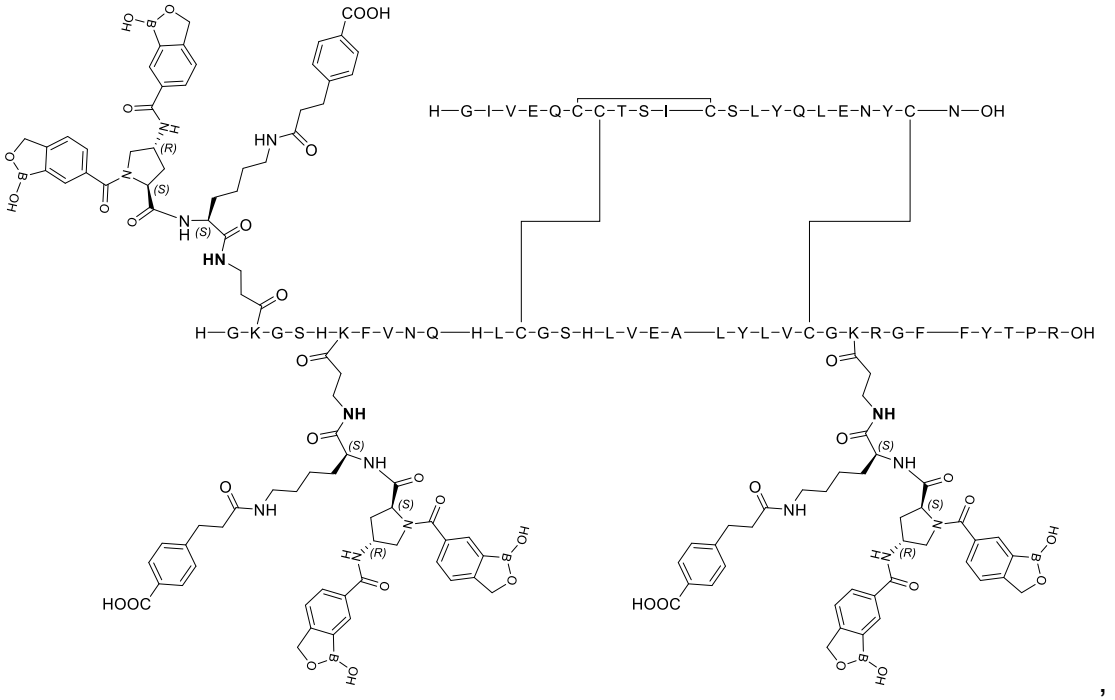
,

Ejemplo 20A:



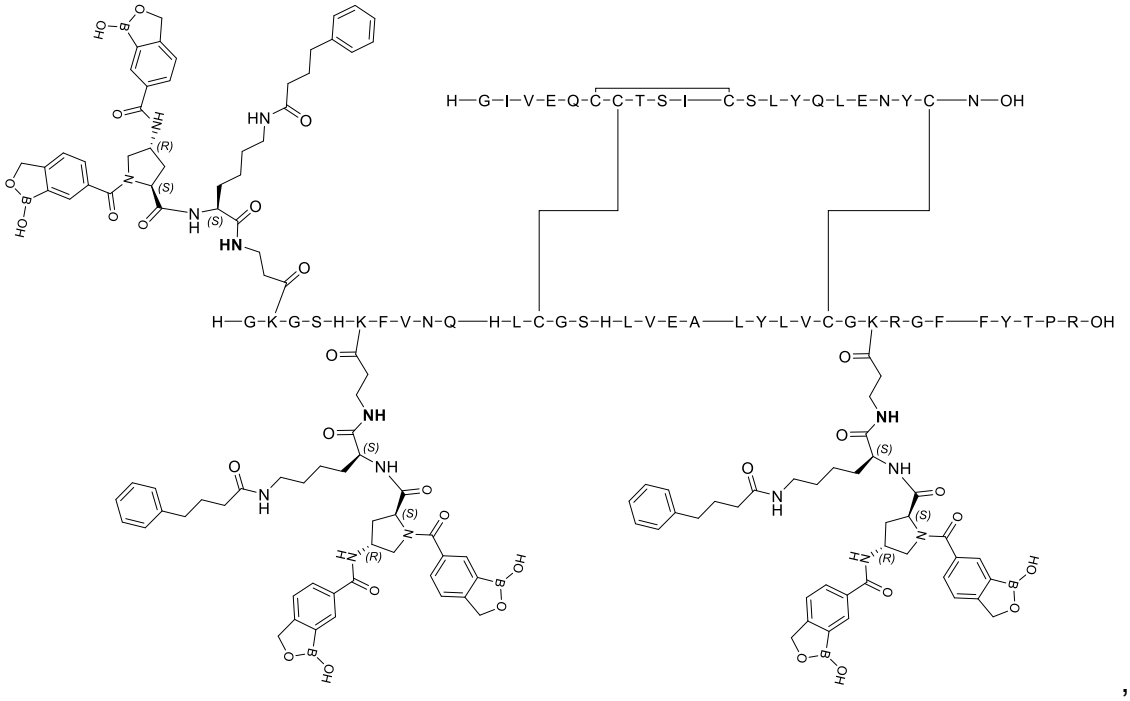
,

Ejemplo 21A:



,

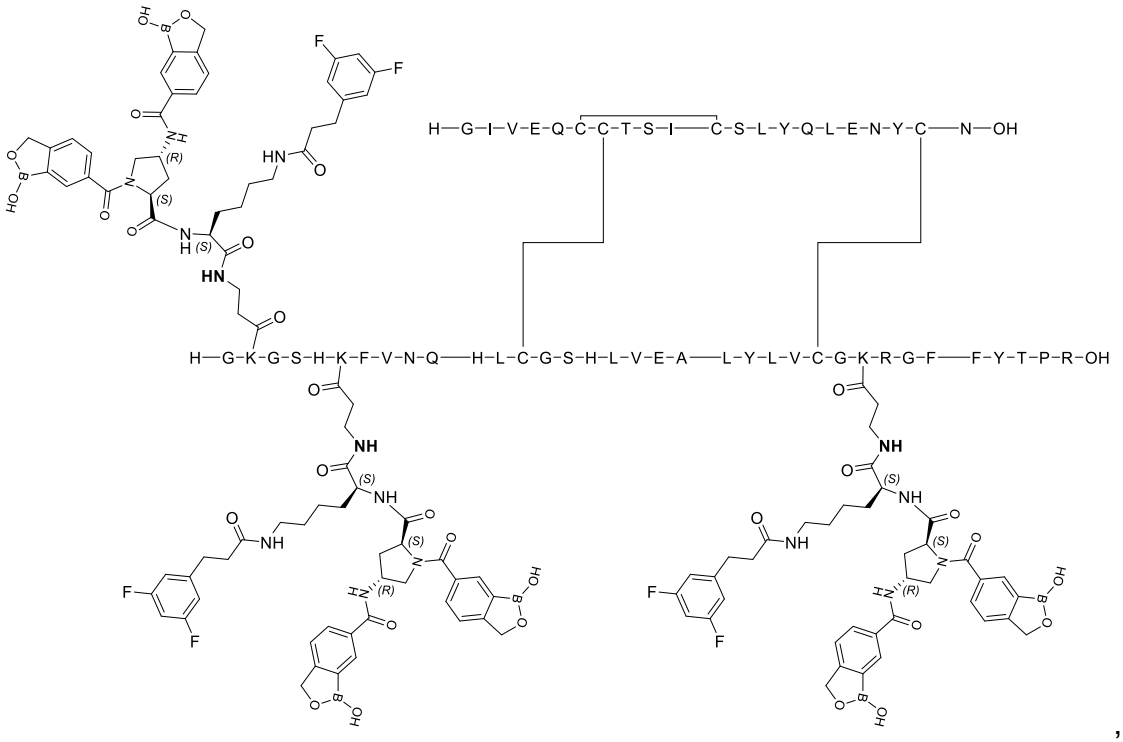
Ejemplo 22A:



,

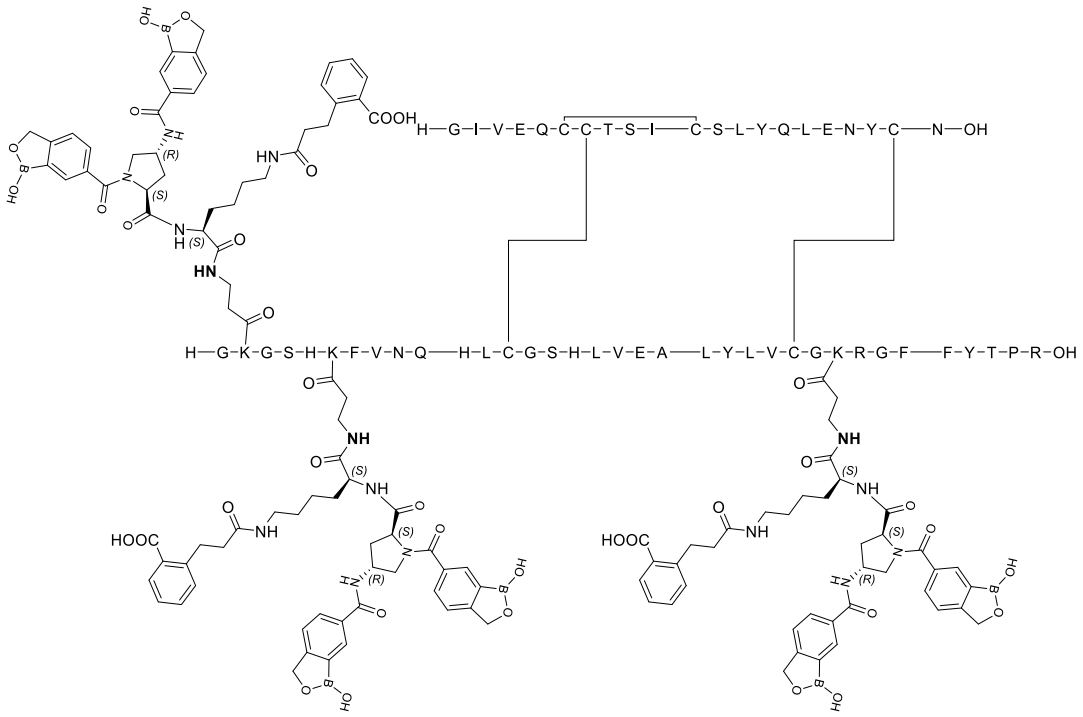
5

Ejemplo 23A:



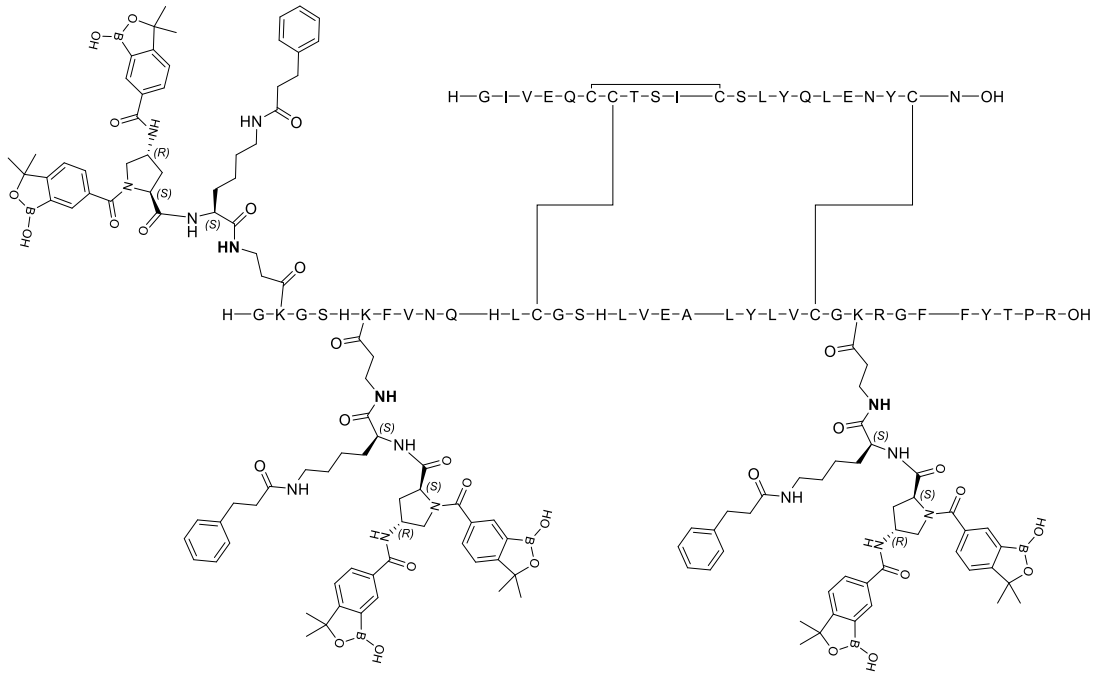
,

Ejemplo 24A:



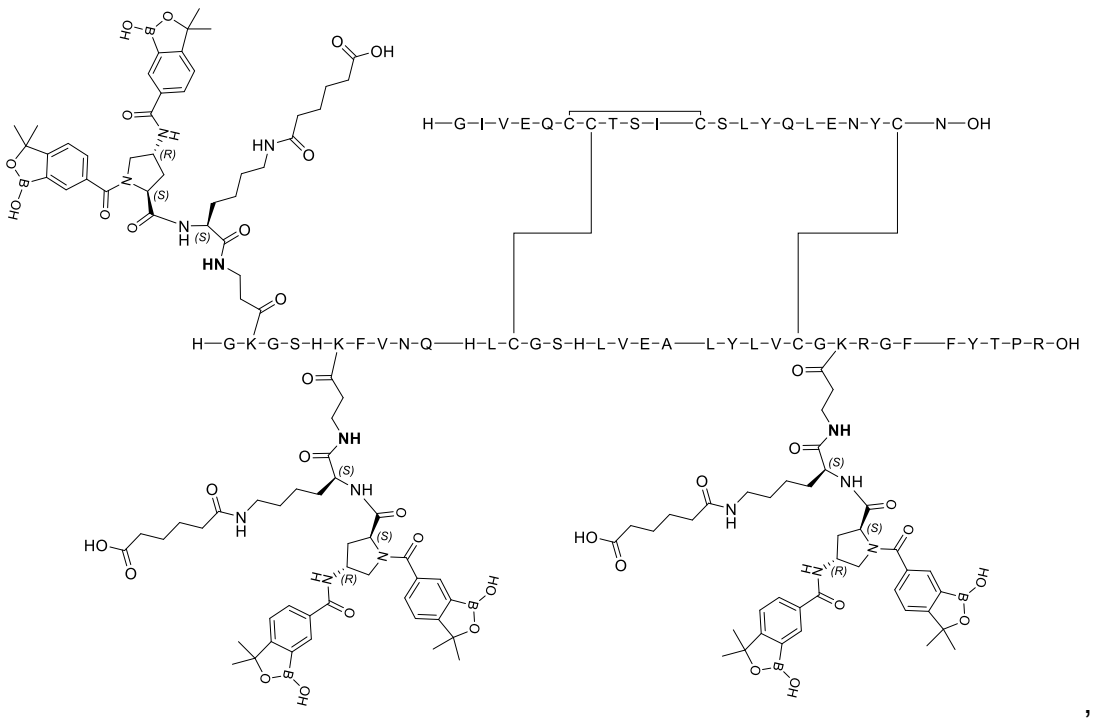
,

Ejemplo 25A:

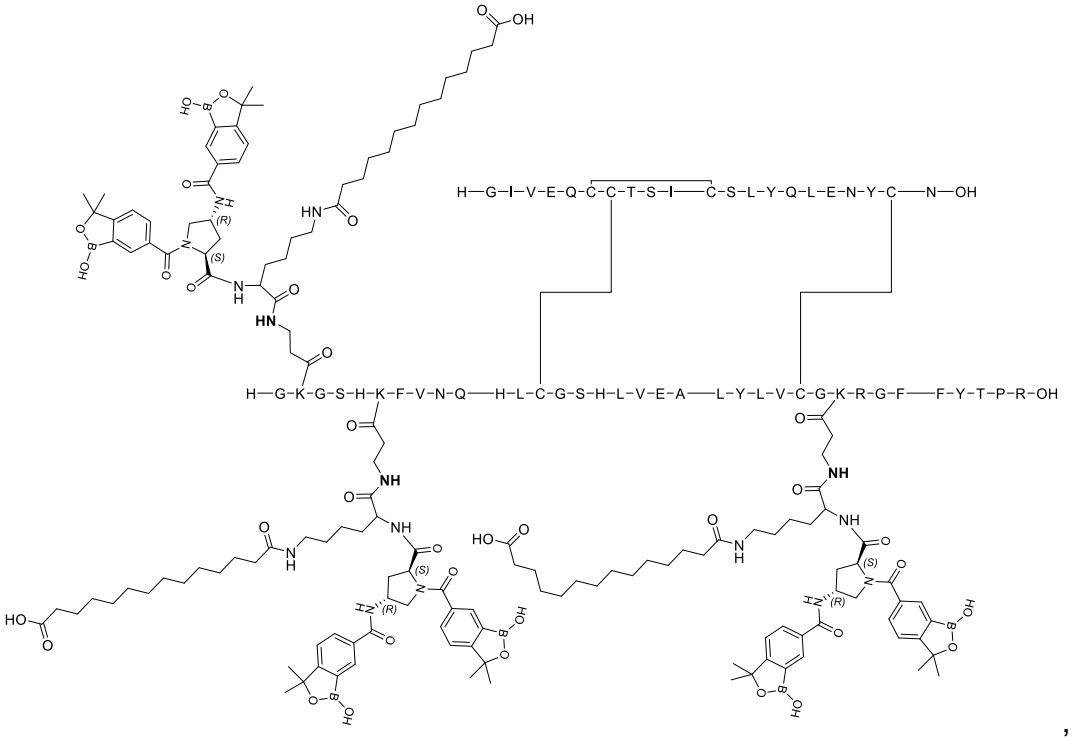


,

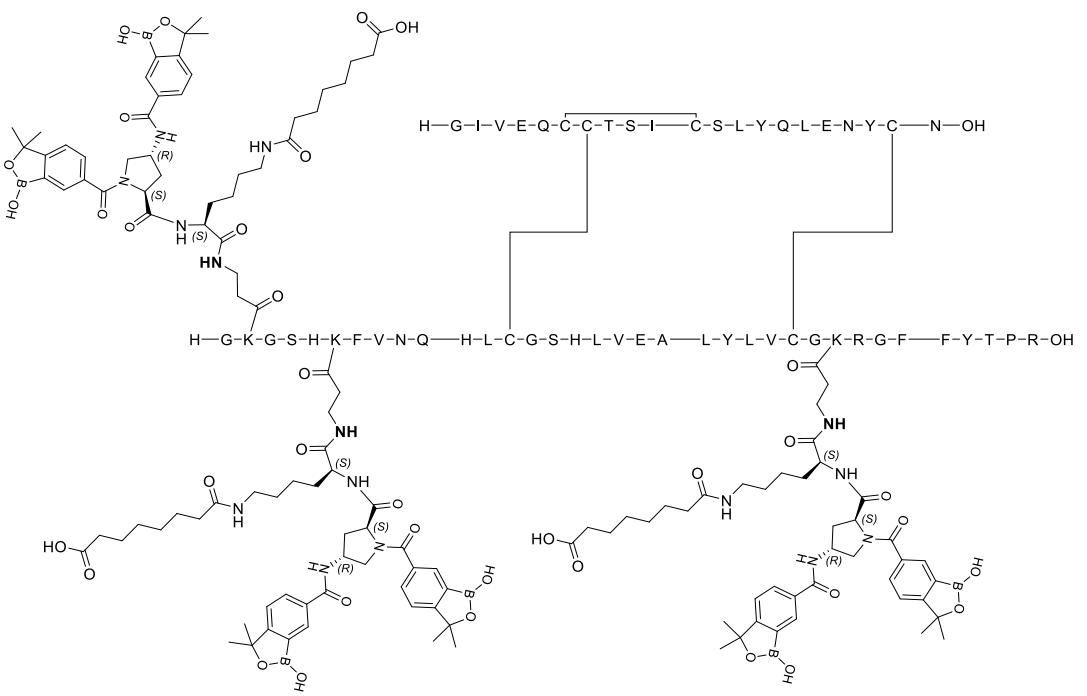
Ejemplo 26A:



Ejemplo 27A:

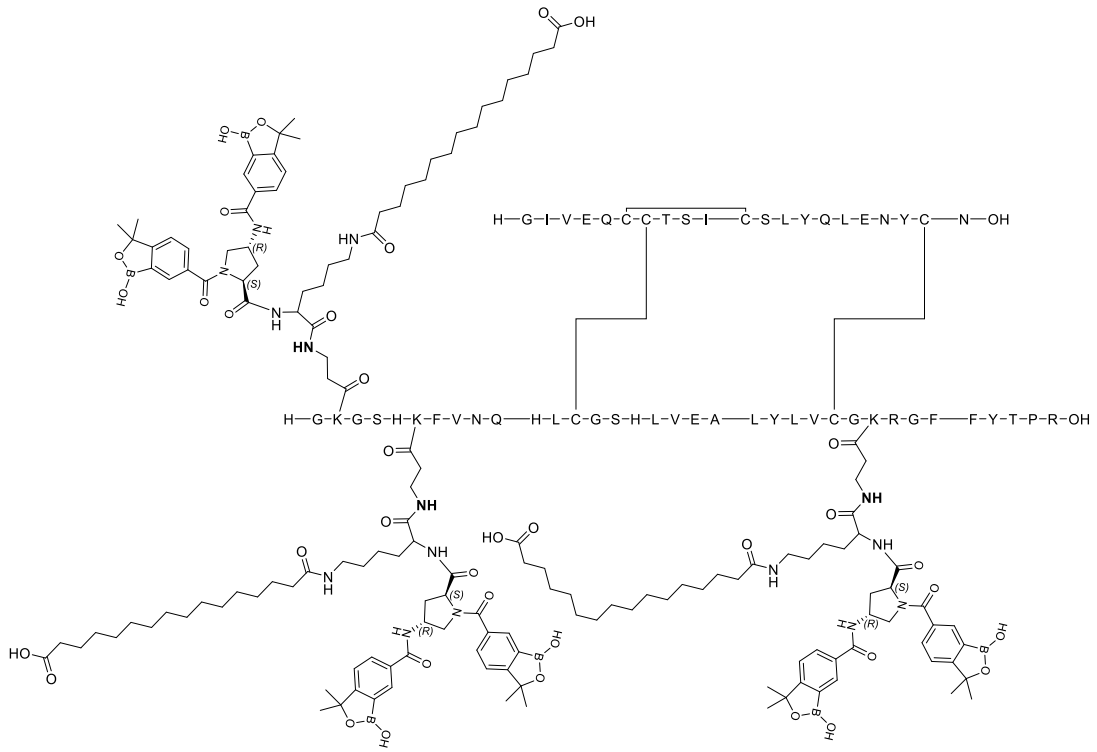


Ejemplo 28A:



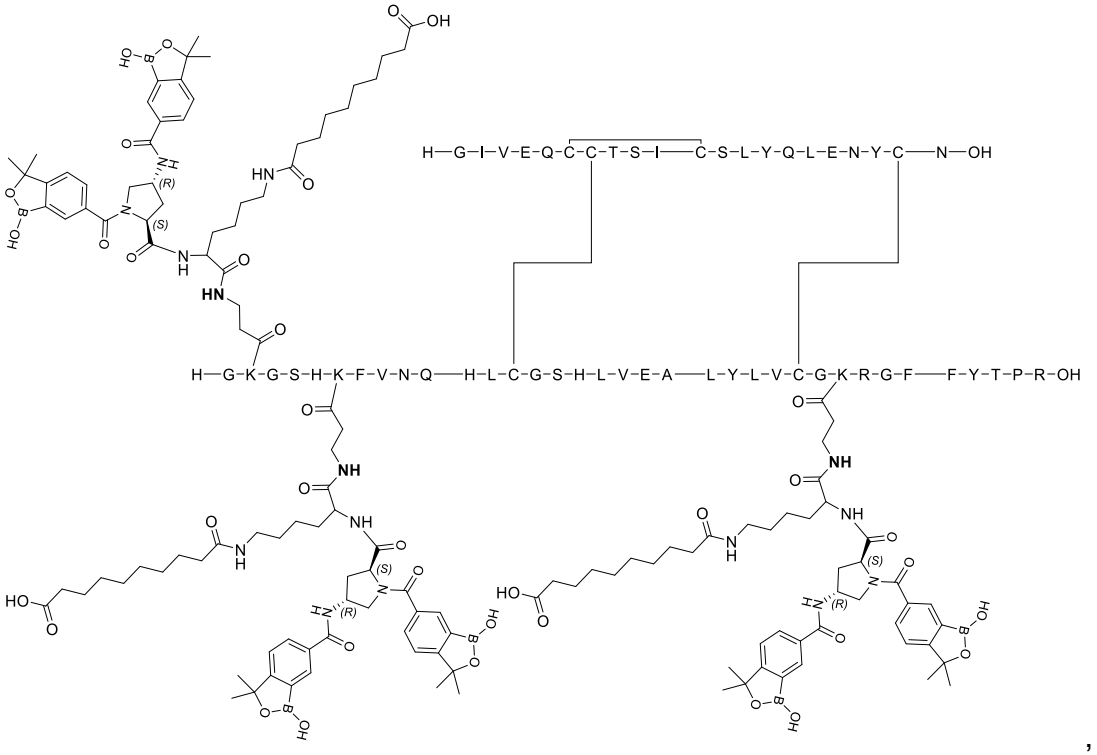
,

Ejemplo 29A:



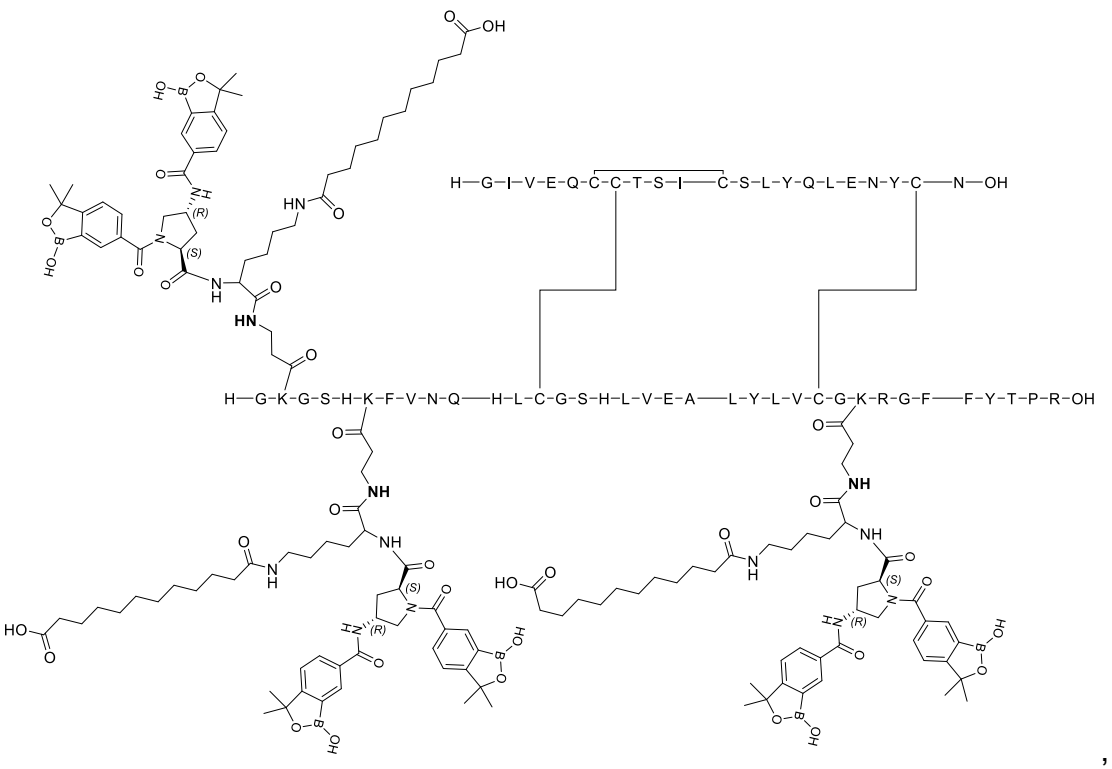
,

Ejemplo 30A:



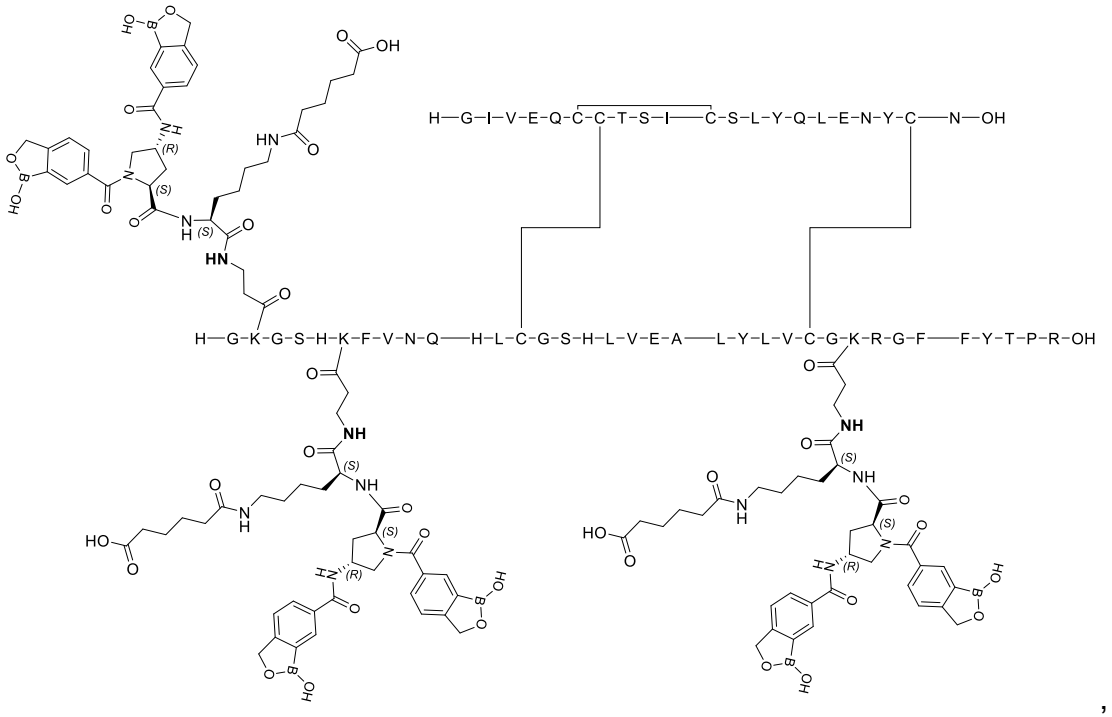
,

Ejemplo 31A:



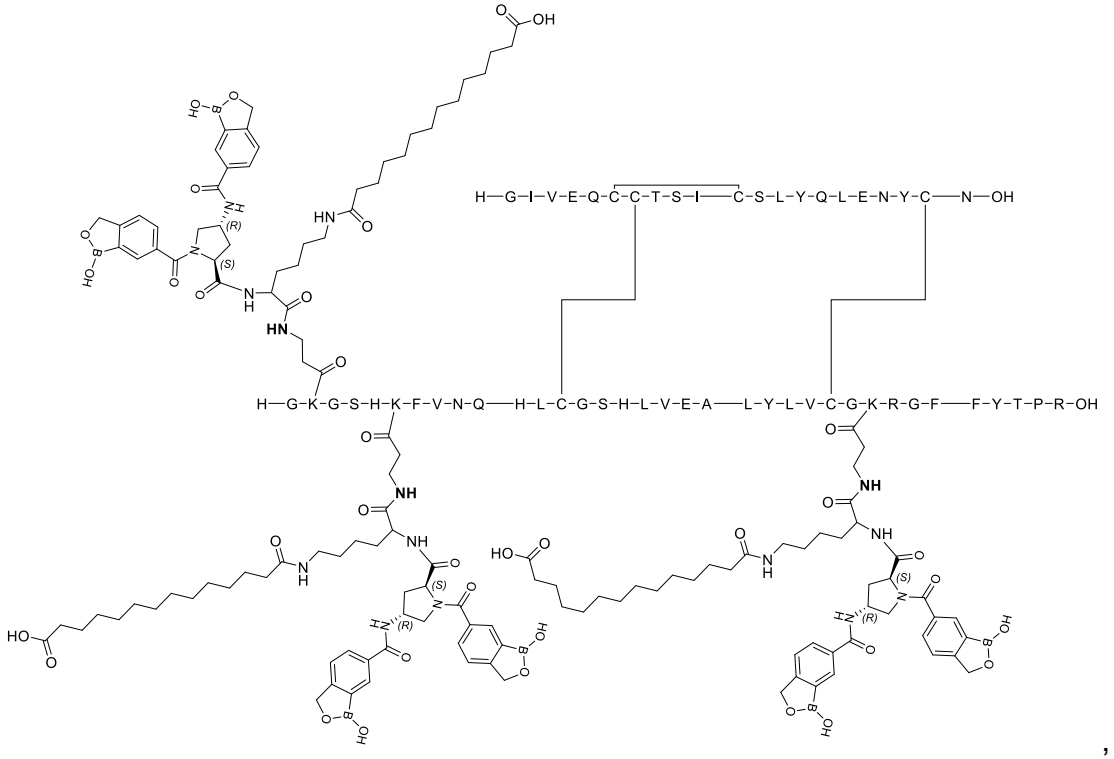
,

Ejemplo 32A:



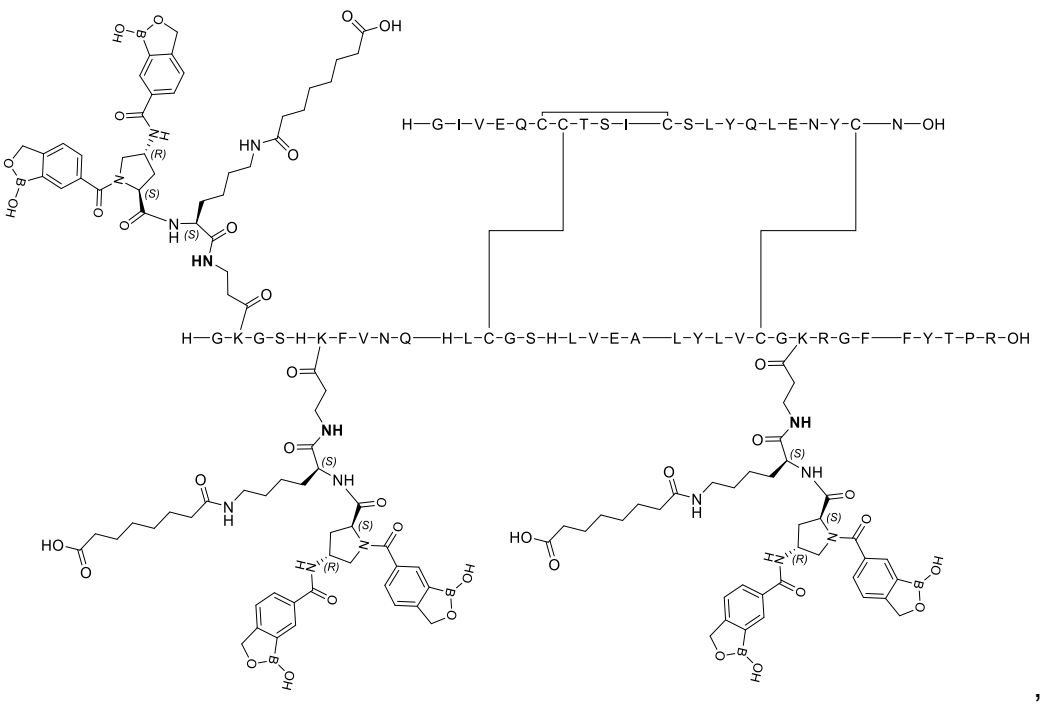
,

Ejemplo 33A:



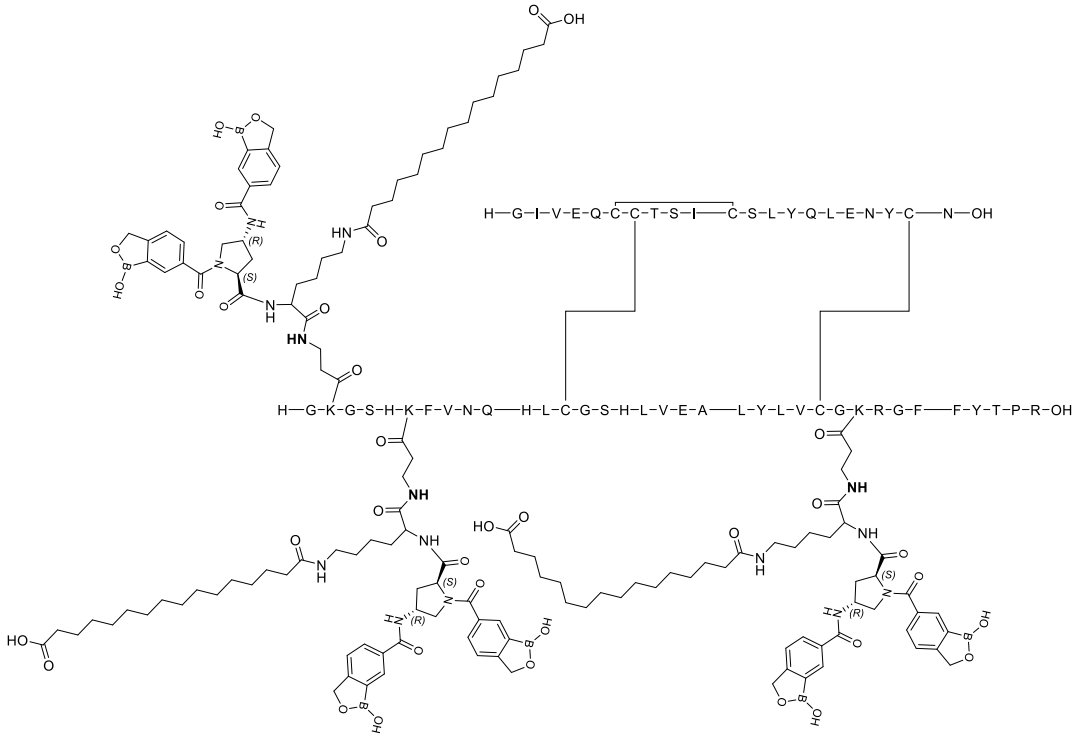
,

Ejemplo 34A:



,

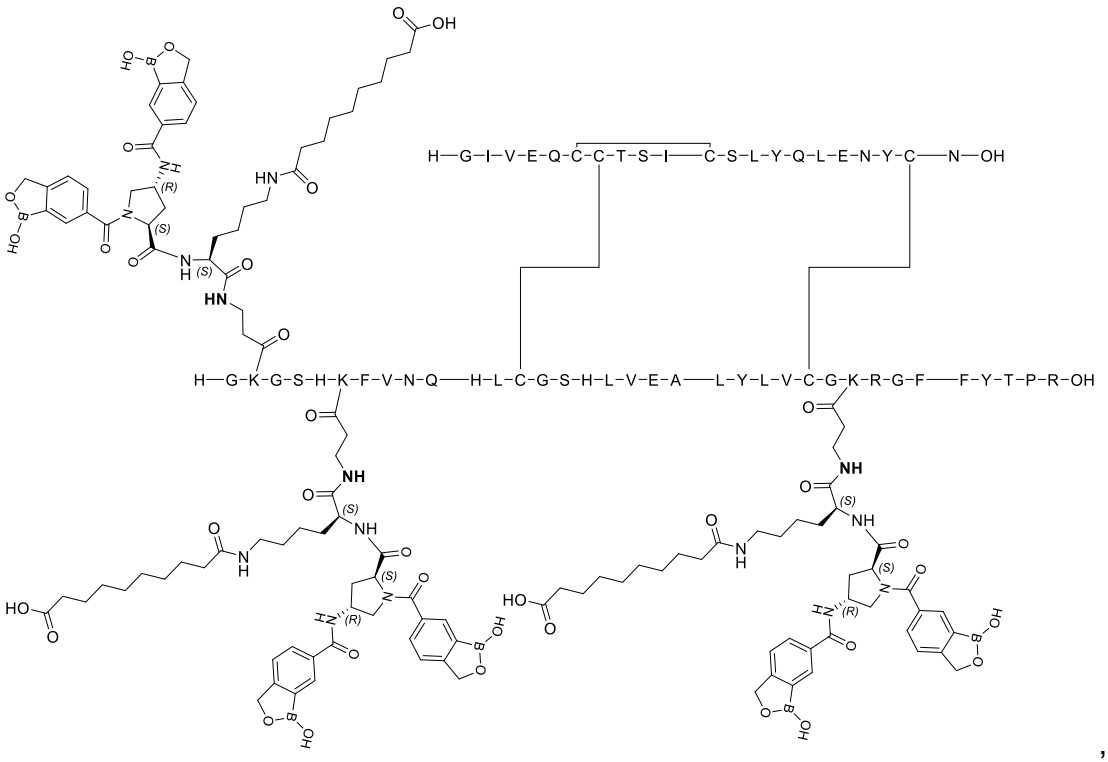
Ejemplo 35A:



,

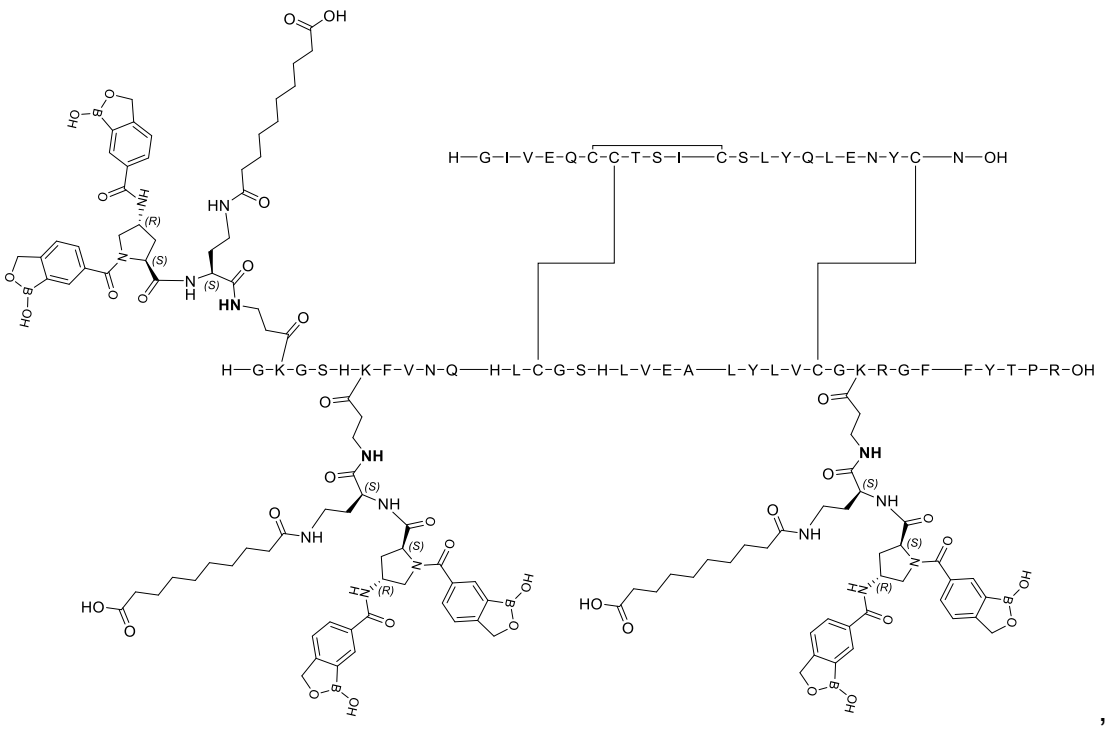
5

Ejemplo 36A:

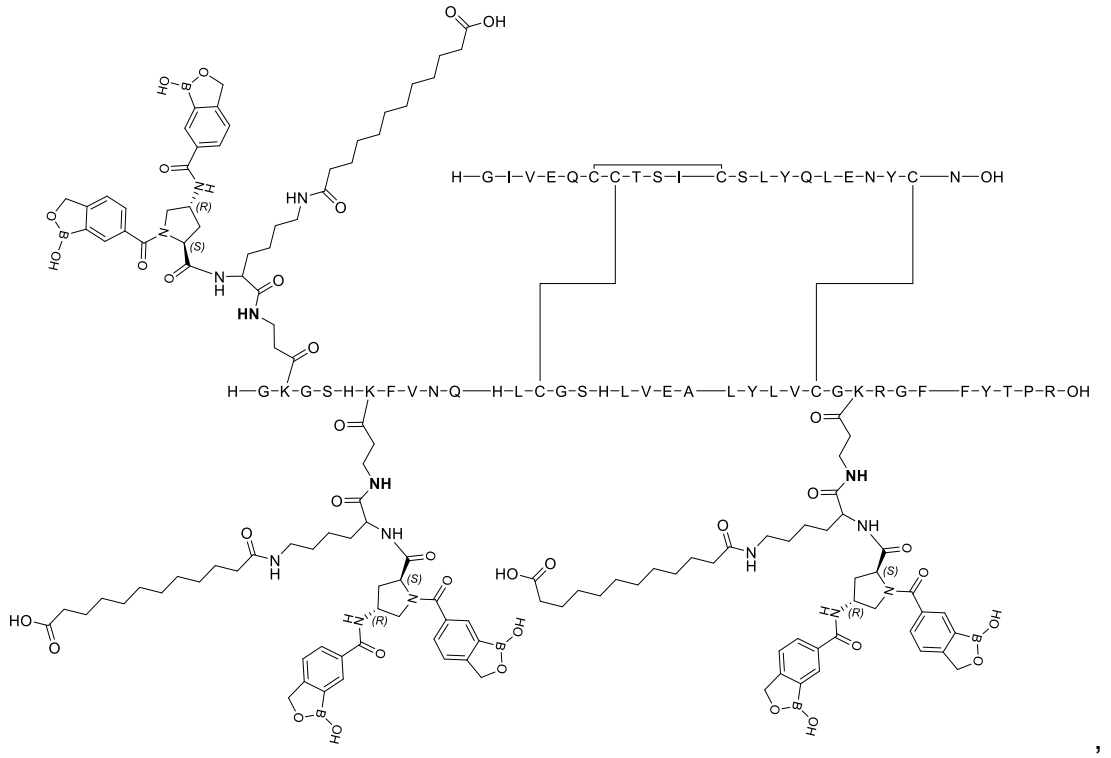


,

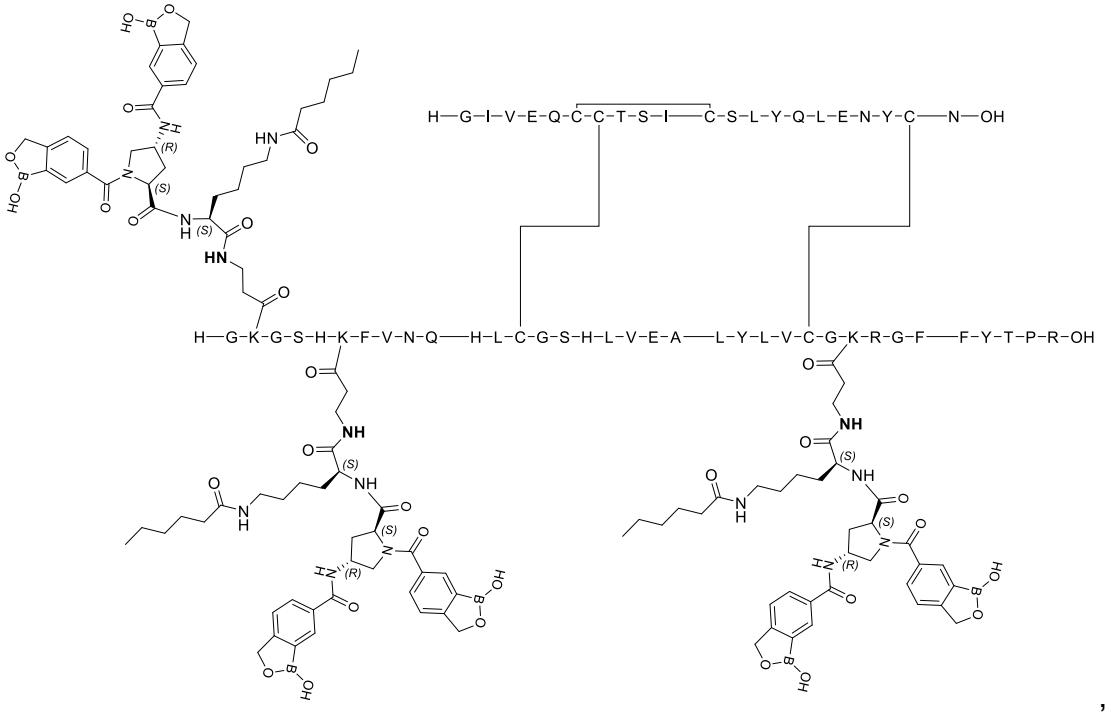
Ejemplo 37A:



Ejemplo 38A:

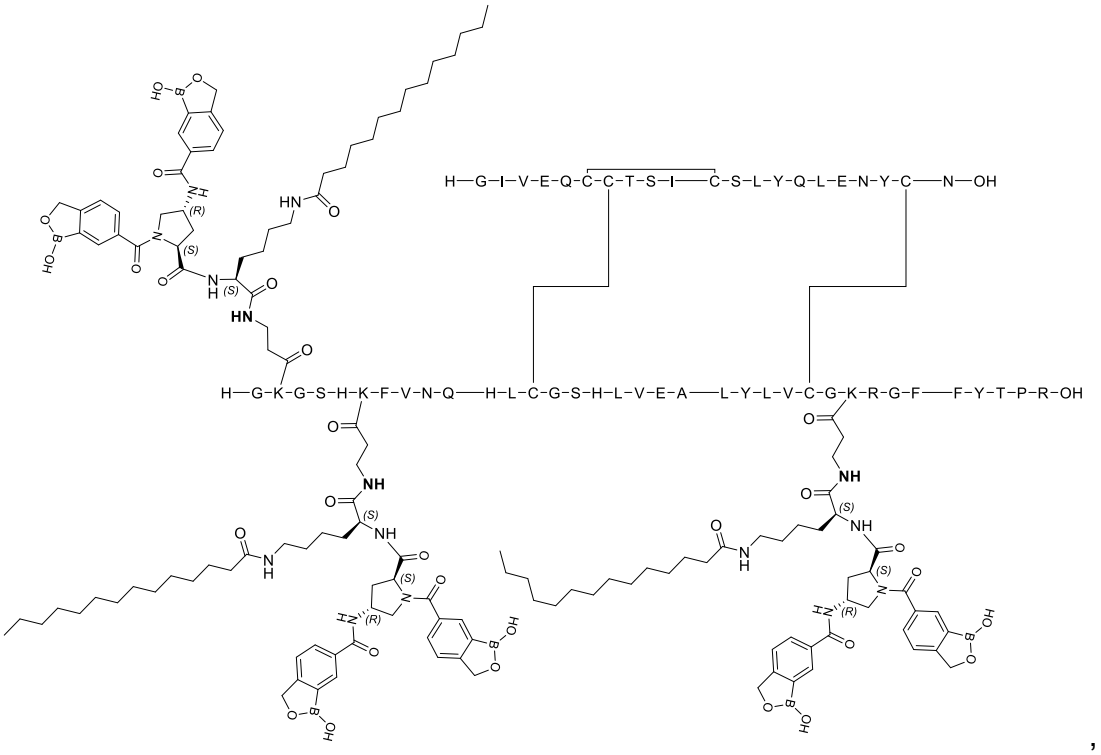


Ejemplo 39A:



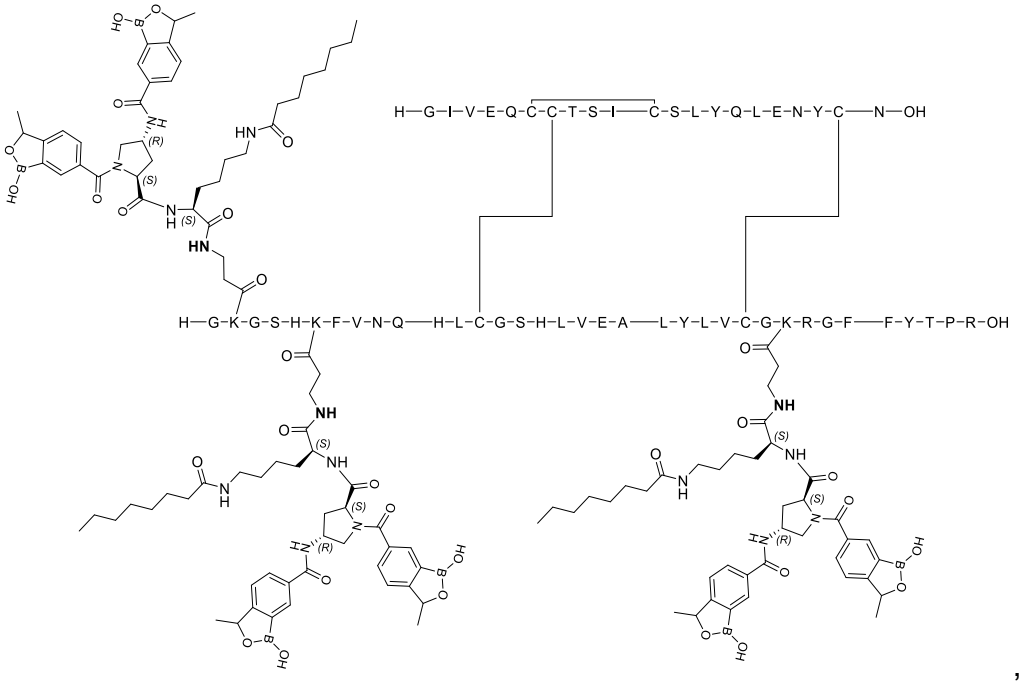
,

Ejemplo 40A:



,

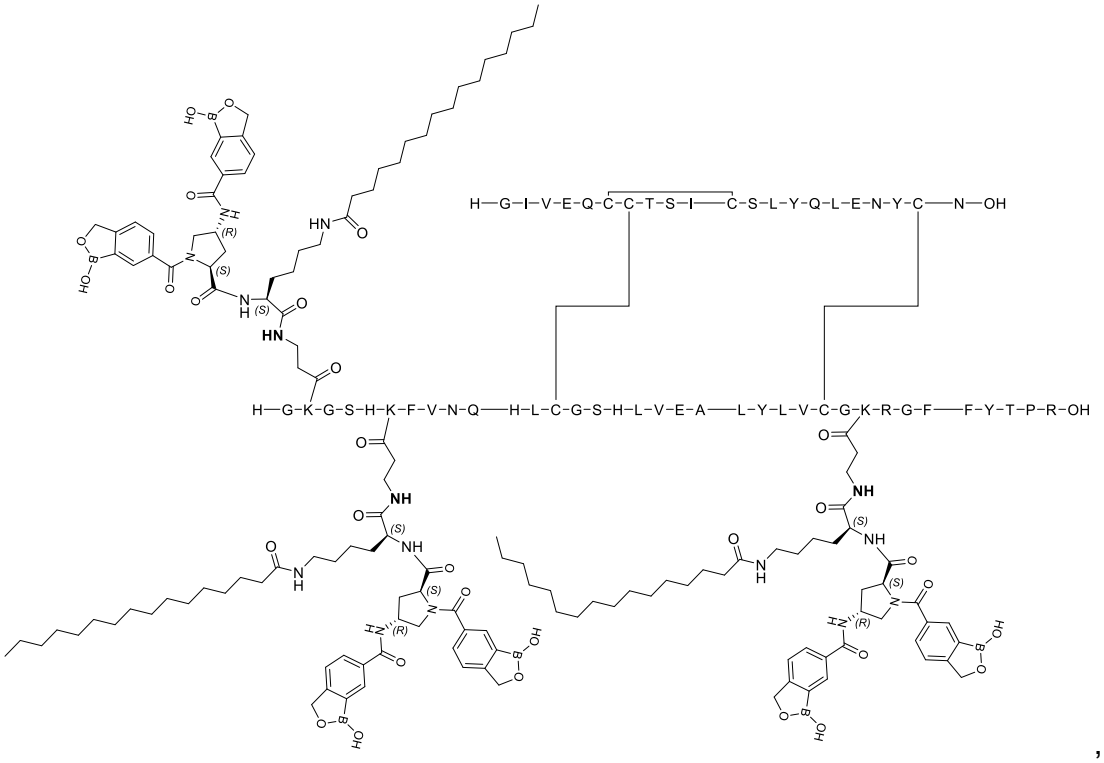
Ejemplo 41A:



,

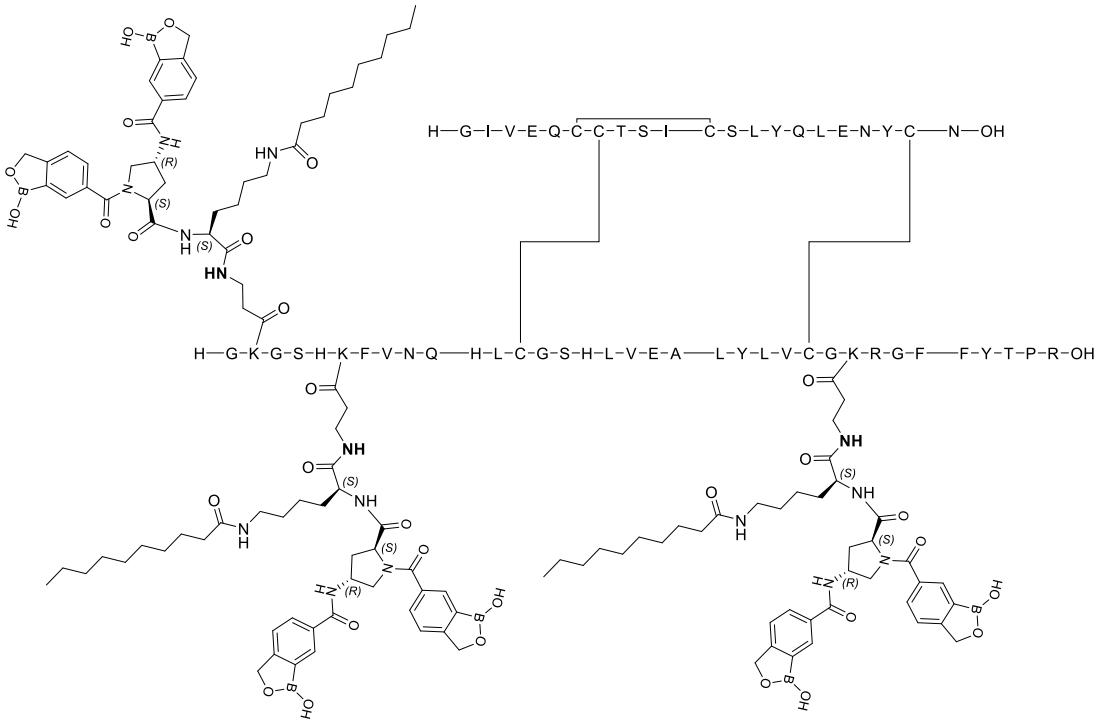
5

Ejemplo 42A:



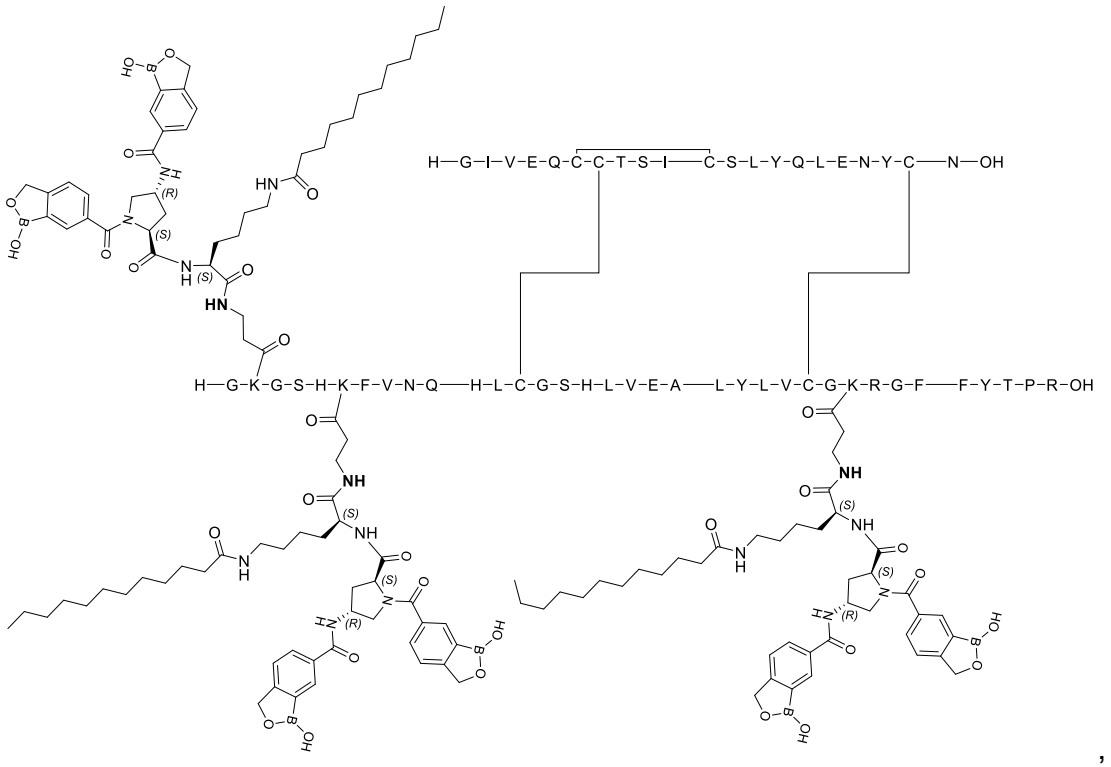
,

Ejemplo 43A:


H—G—I—V—E—Q—C—C—T—S—I—C—S—L—Y—Q—L—E—N—Y—C—N—OH
H—G—K—G—S—H—K—F—V—N—Q—H—L—C—G—S—H—L—V—E—A—L—Y—L—V—C—G—K—R—G—F—F—Y—T—P—R—OH

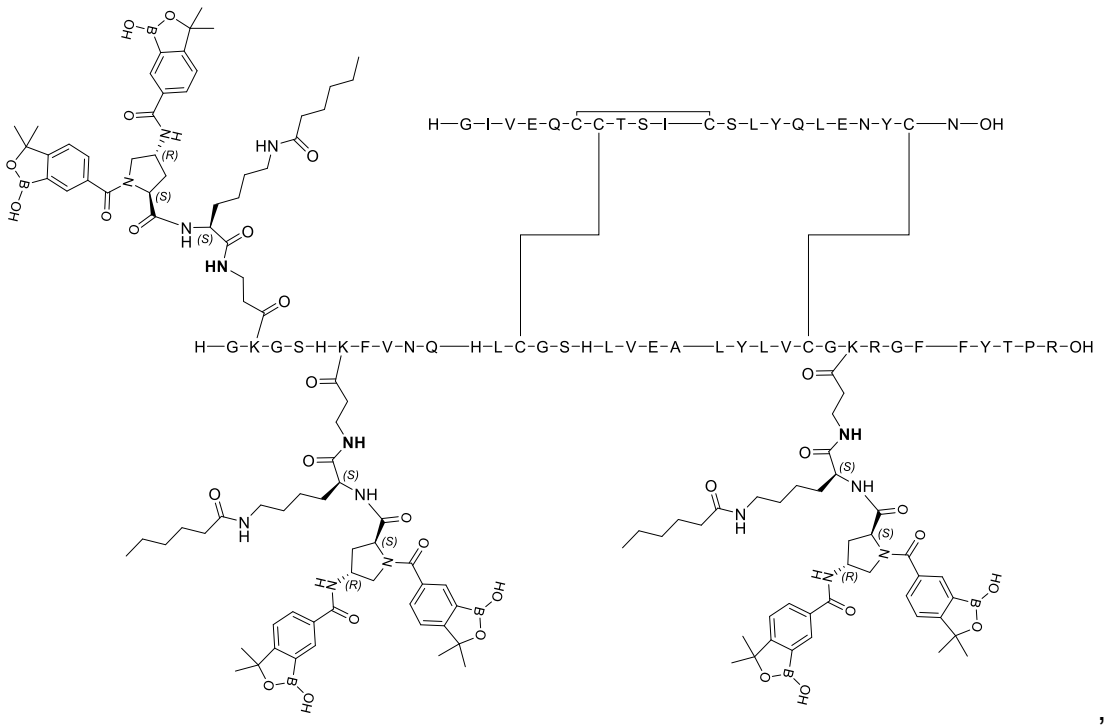
,

Ejemplo 44A:


H—G—I—V—E—Q—C—C—T—S—I—C—S—L—Y—Q—L—E—N—Y—C—N—OH
H—G—K—G—S—H—K—F—V—N—Q—H—L—C—G—S—H—L—V—E—A—L—Y—L—V—C—G—K—R—G—F—F—Y—T—P—R—OH

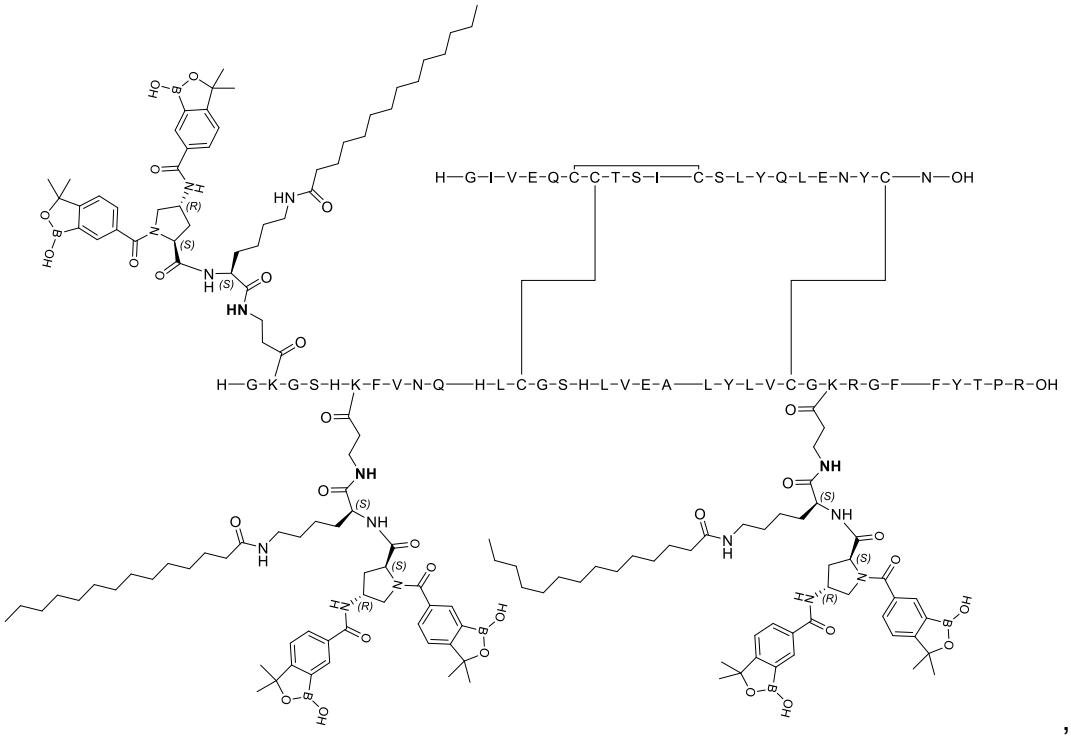
,

Ejemplo 45A:



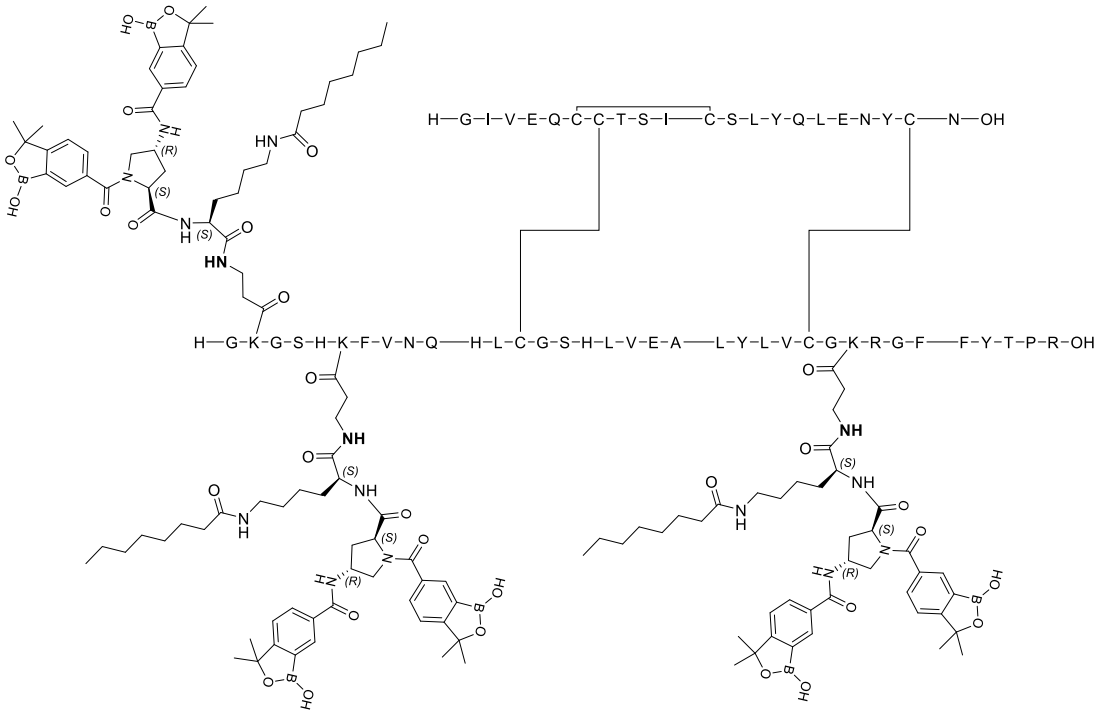
,

Ejemplo 46A:



,

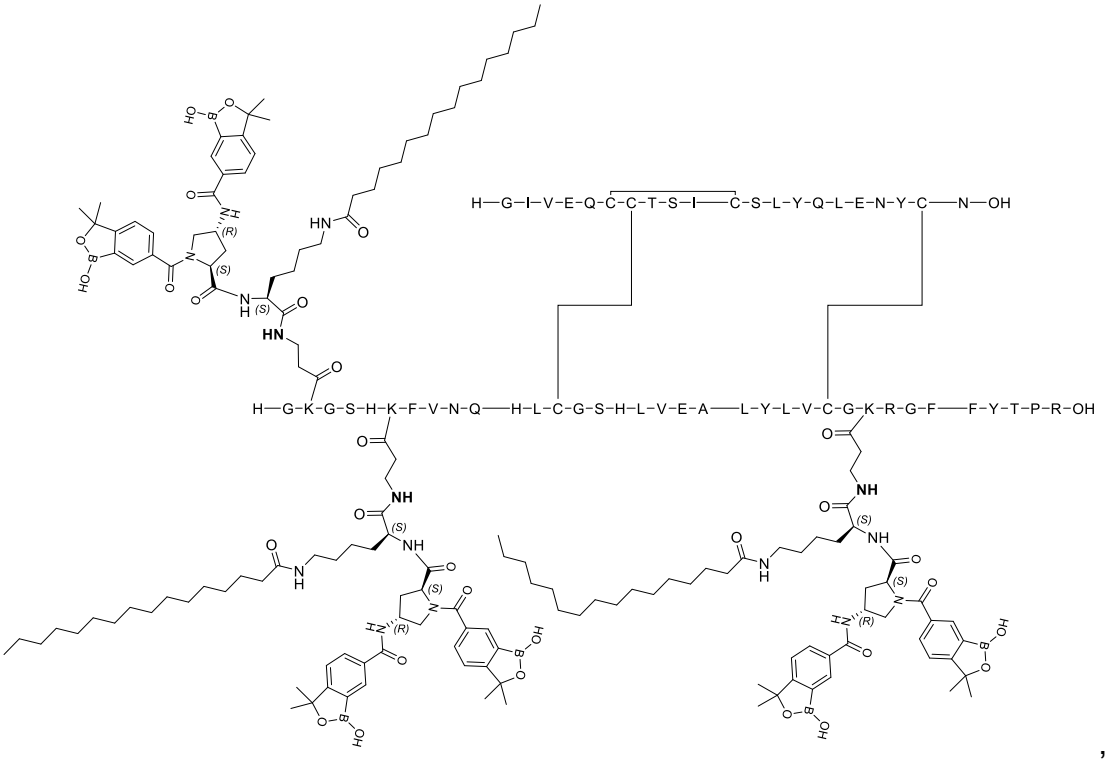
Ejemplo 47A:



,

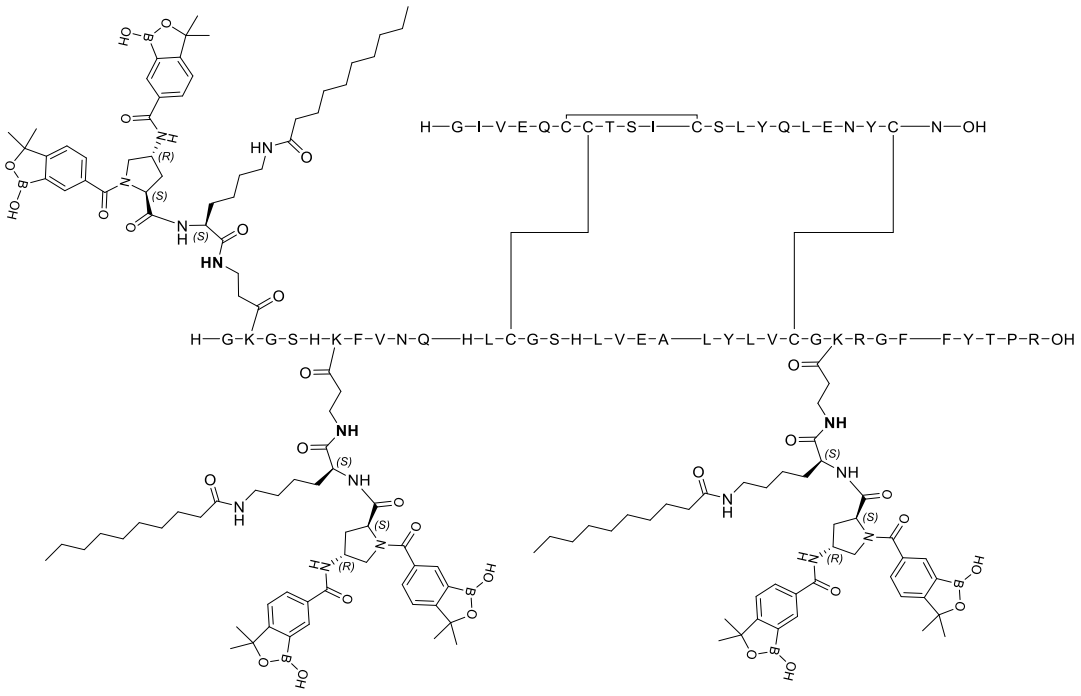
5

Ejemplo 48A:



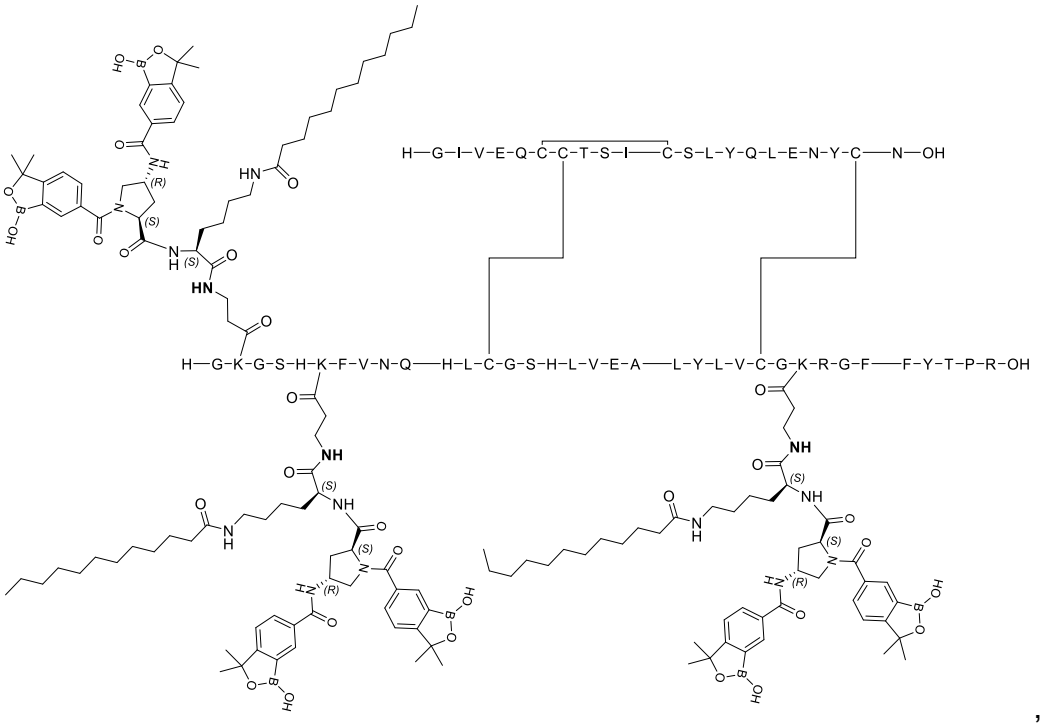
,

Ejemplo 49A:



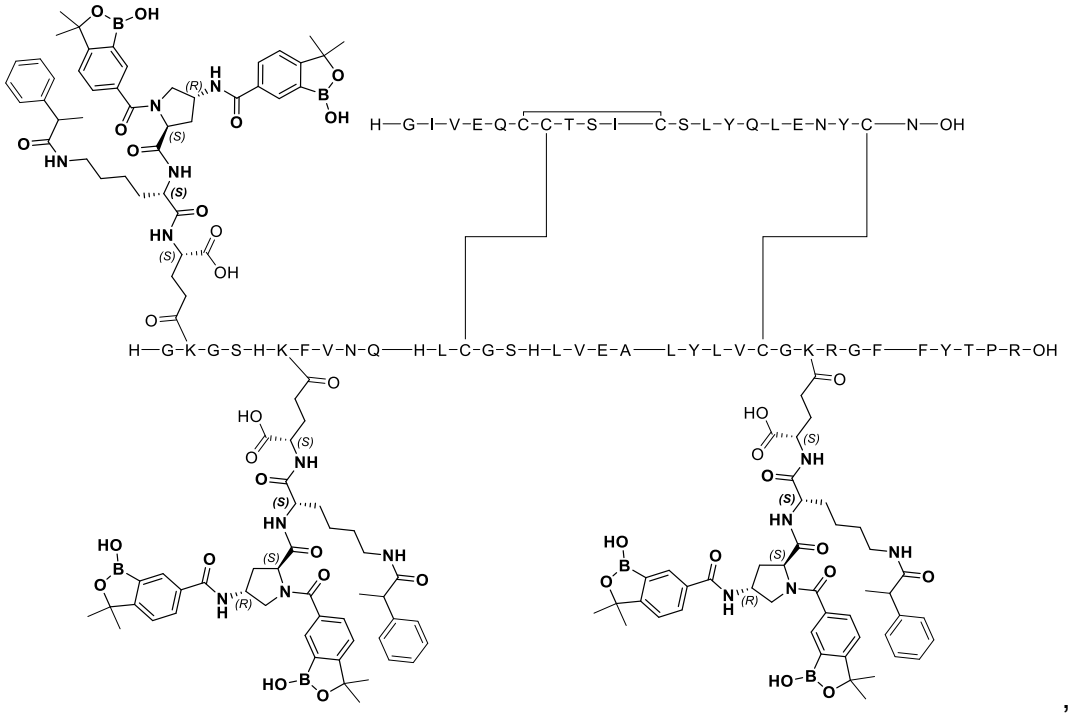
,

Ejemplo 50A:

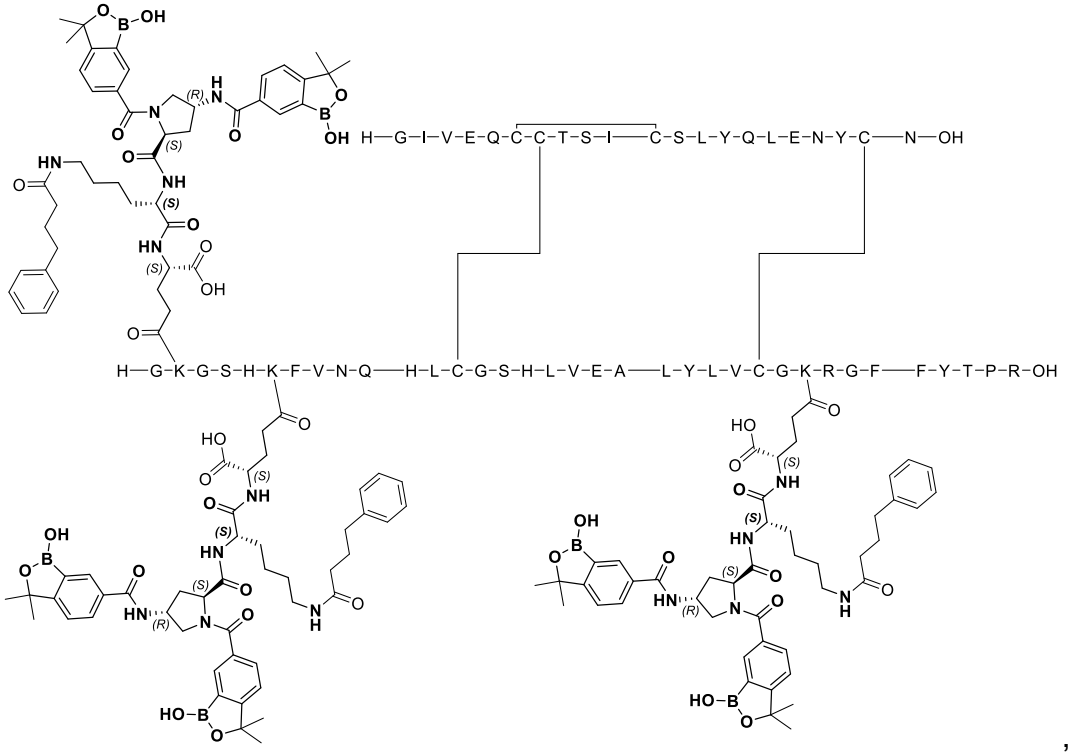


,

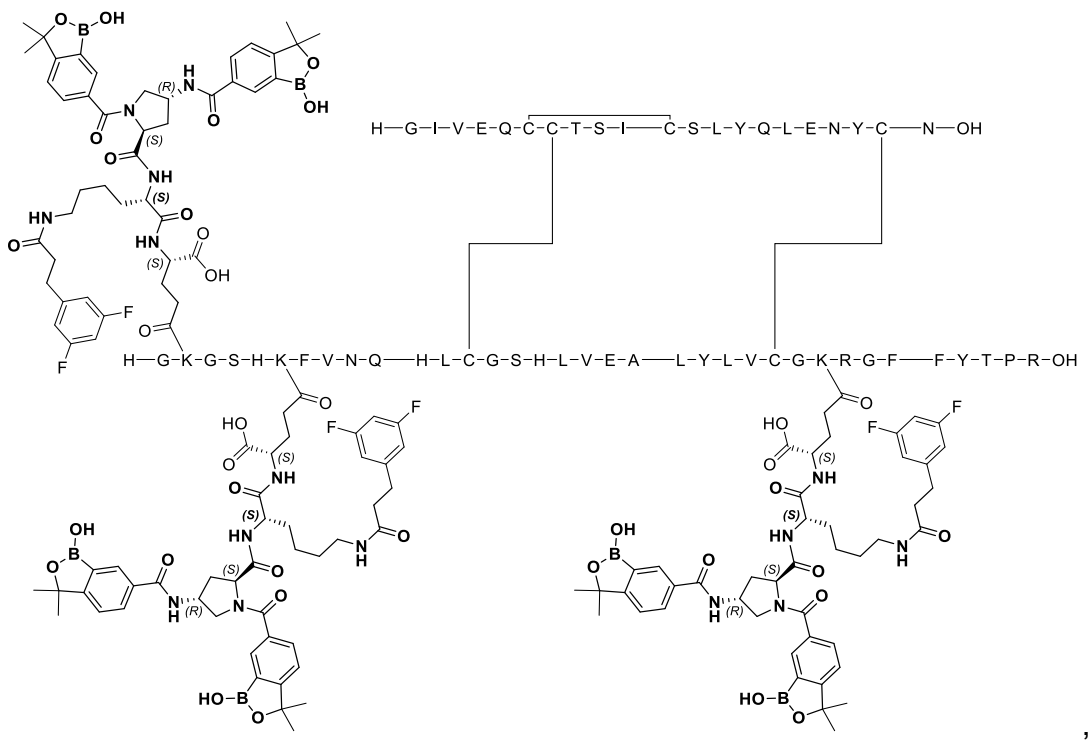
Ejemplo 51A:



Ejemplo 52A:

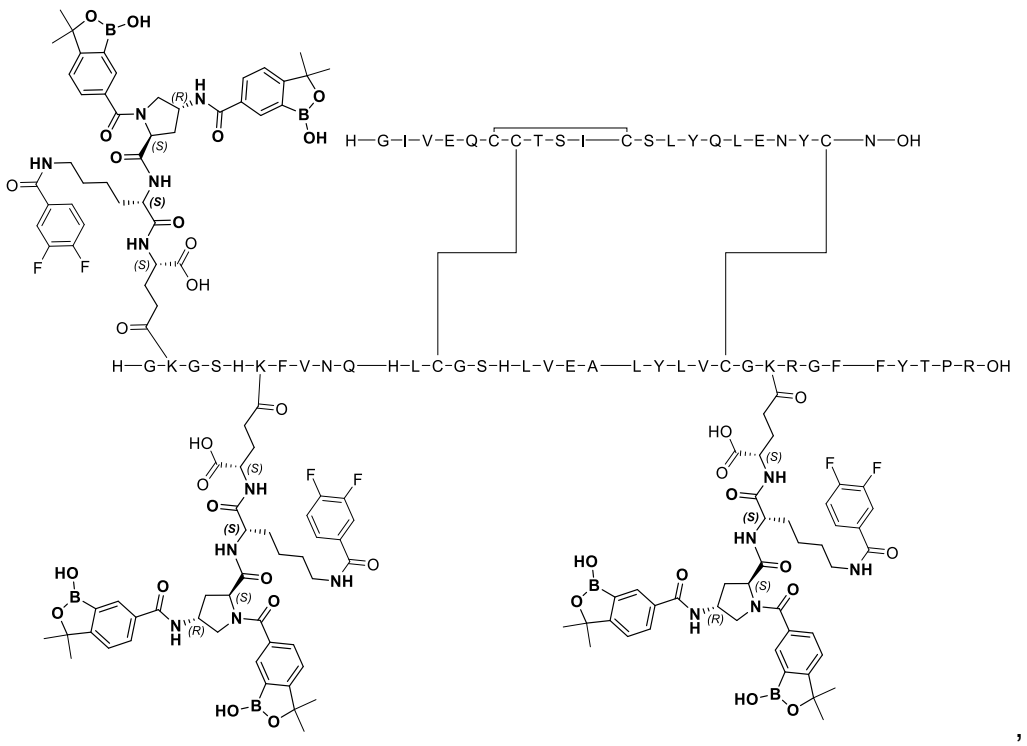


Ejemplo 53A:

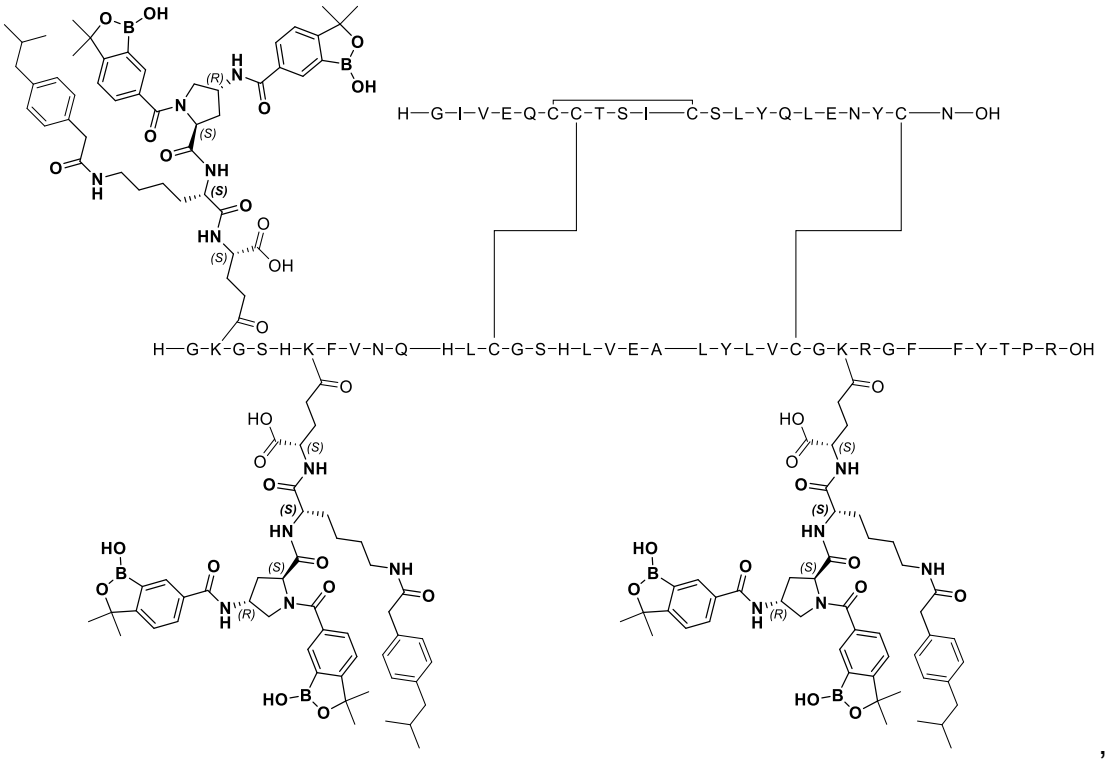


,

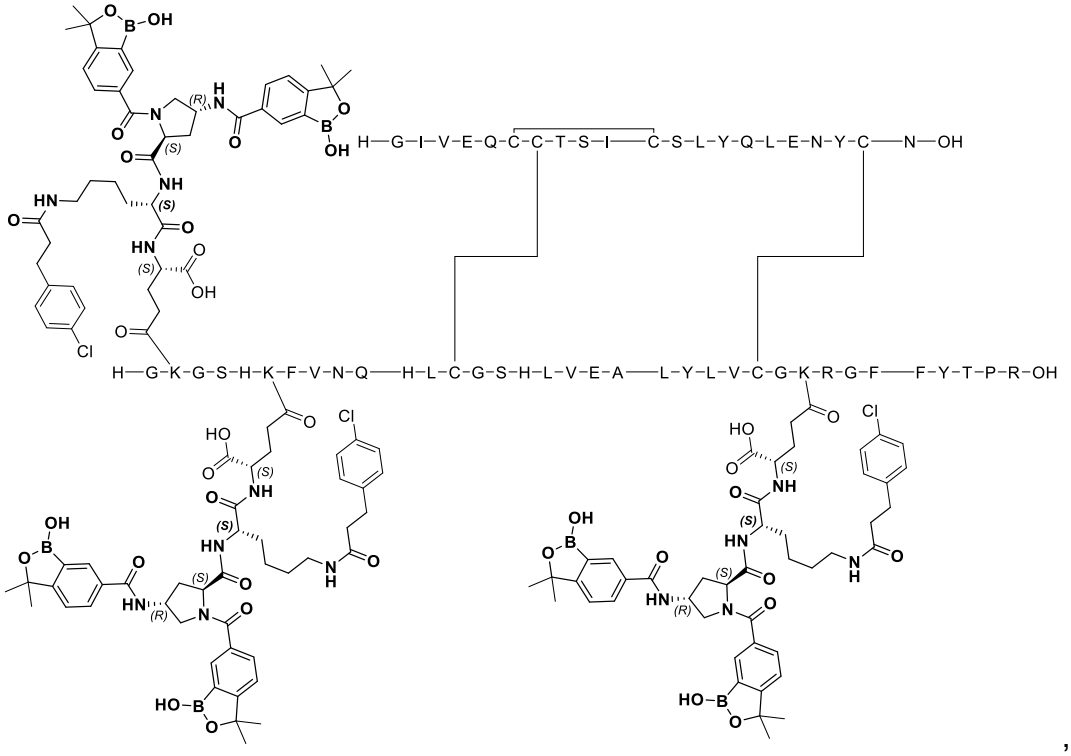
Ejemplo 54A:



Ejemplo 55A:

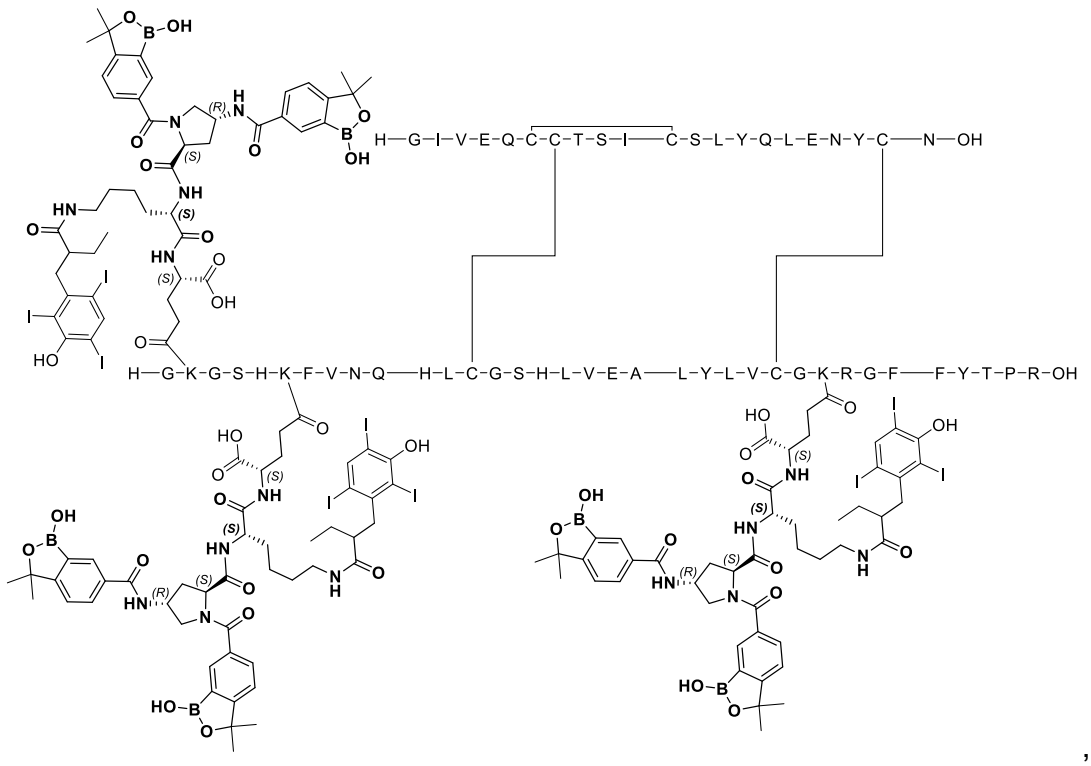


Ejemplo 56A:



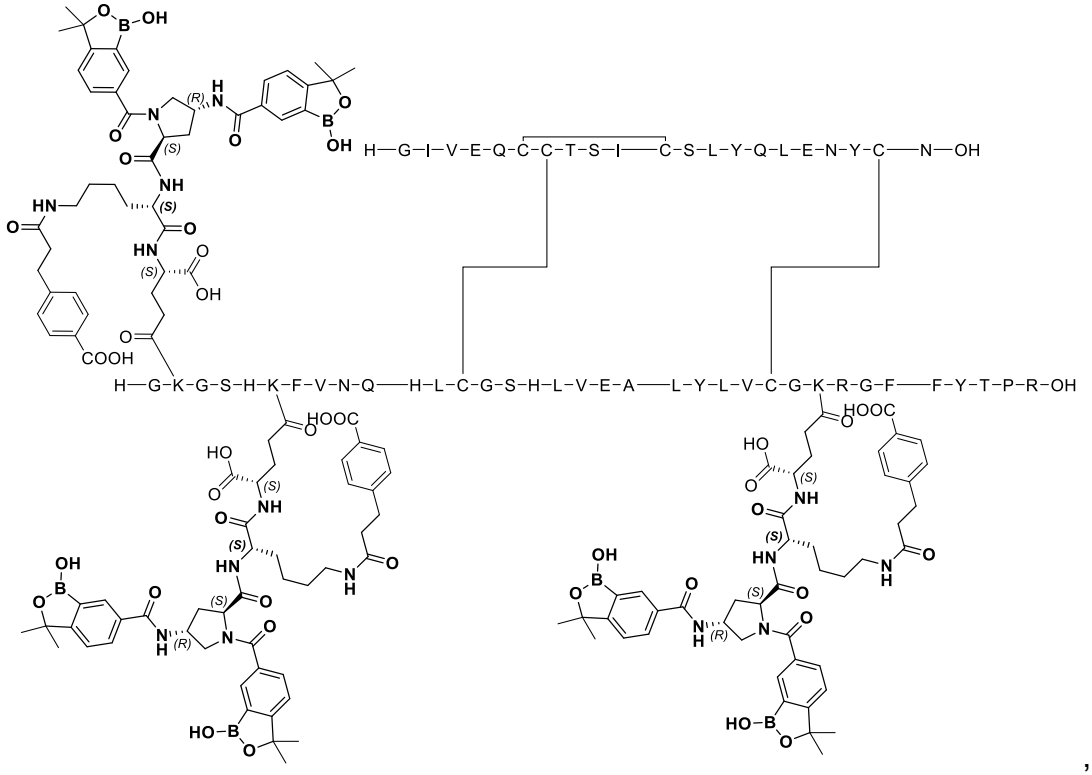
,

Ejemplo 57A:



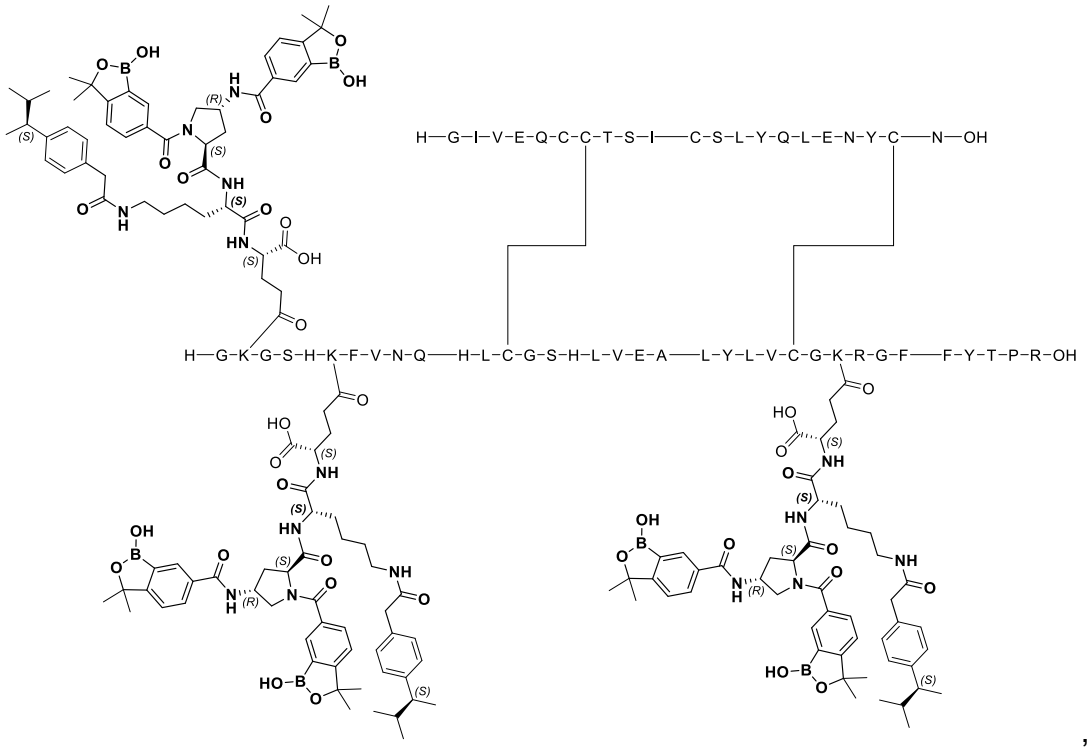
,

Ejemplo 58A:



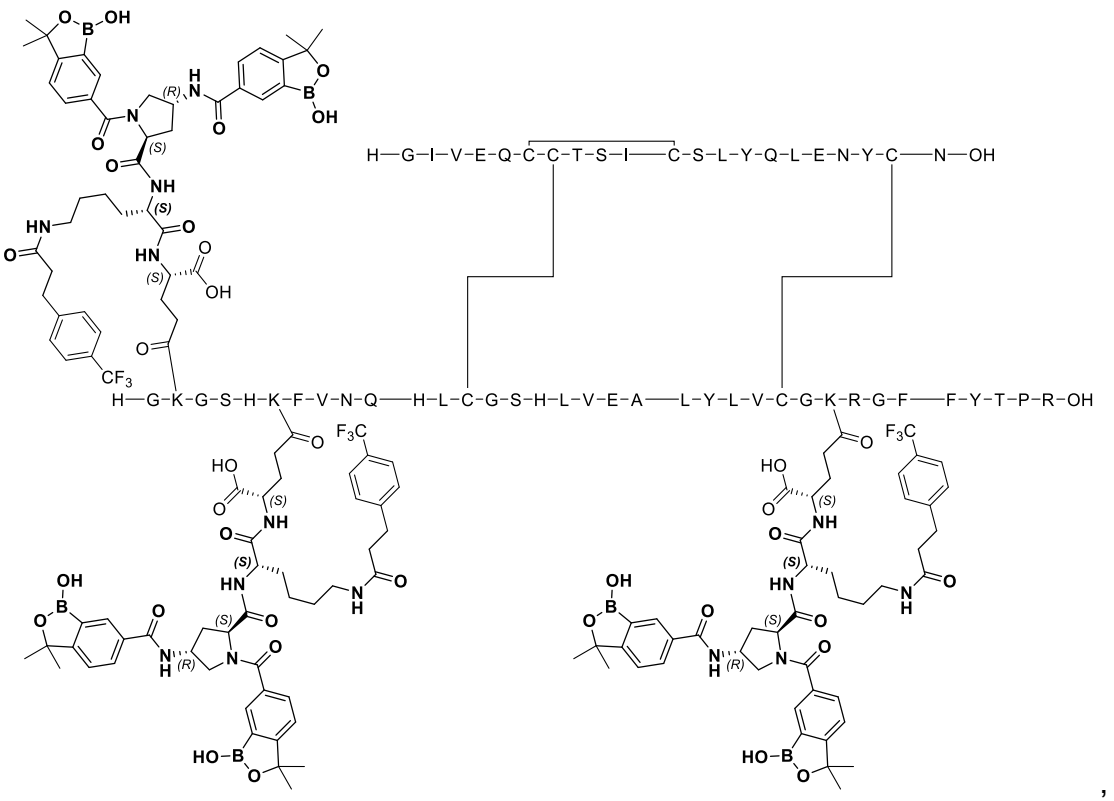
,

Ejemplo 59A:

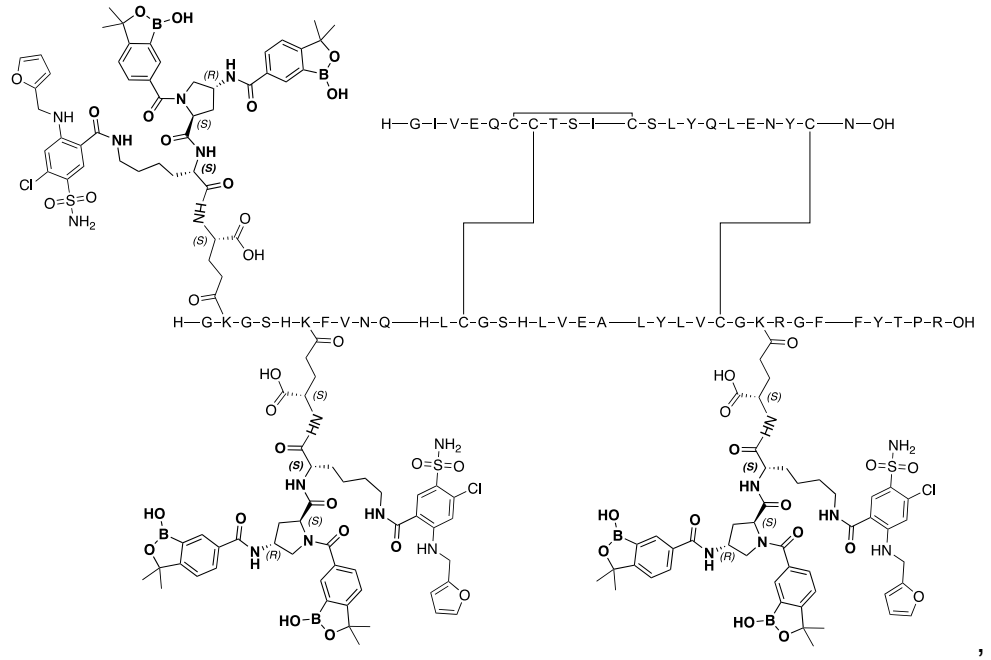


,

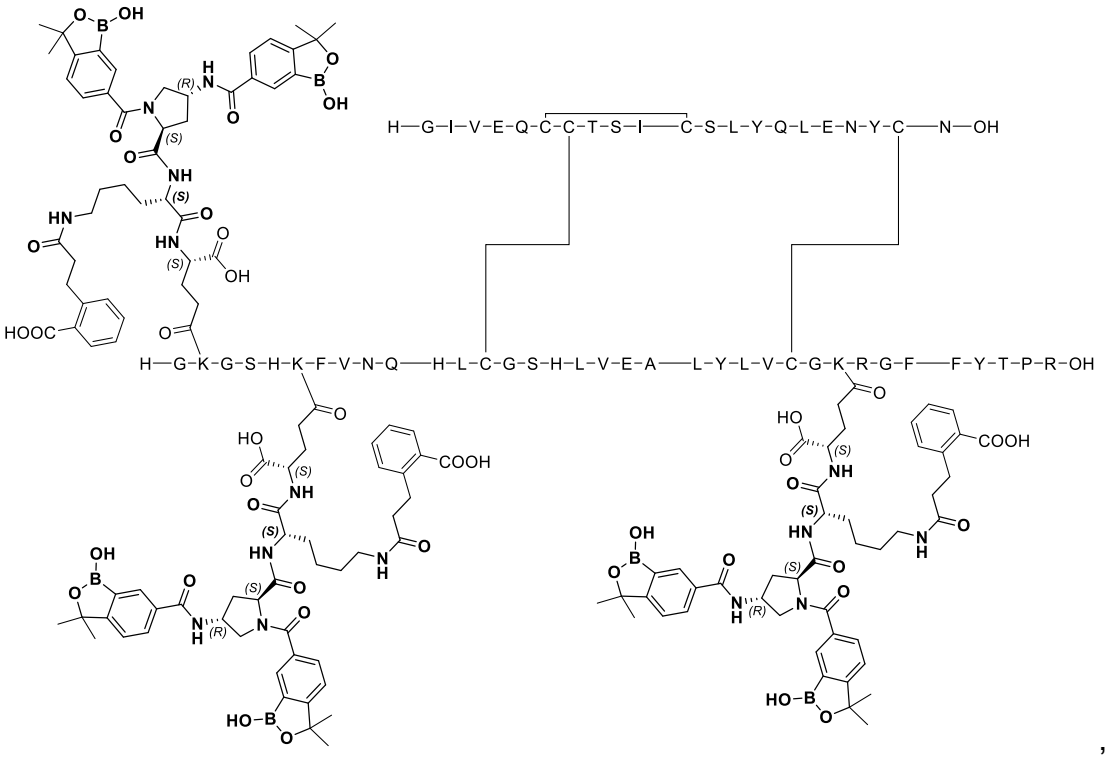
Ejemplo 60A:



Ejemplo 61A:

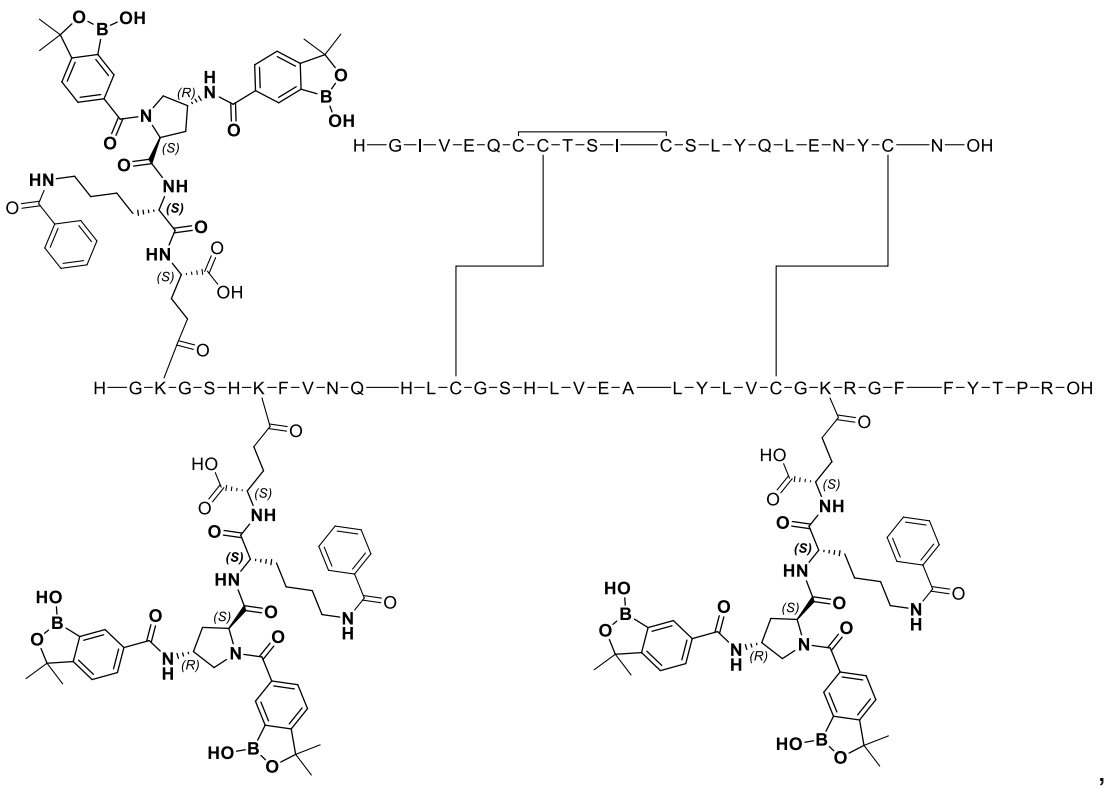


Ejemplo 62A:

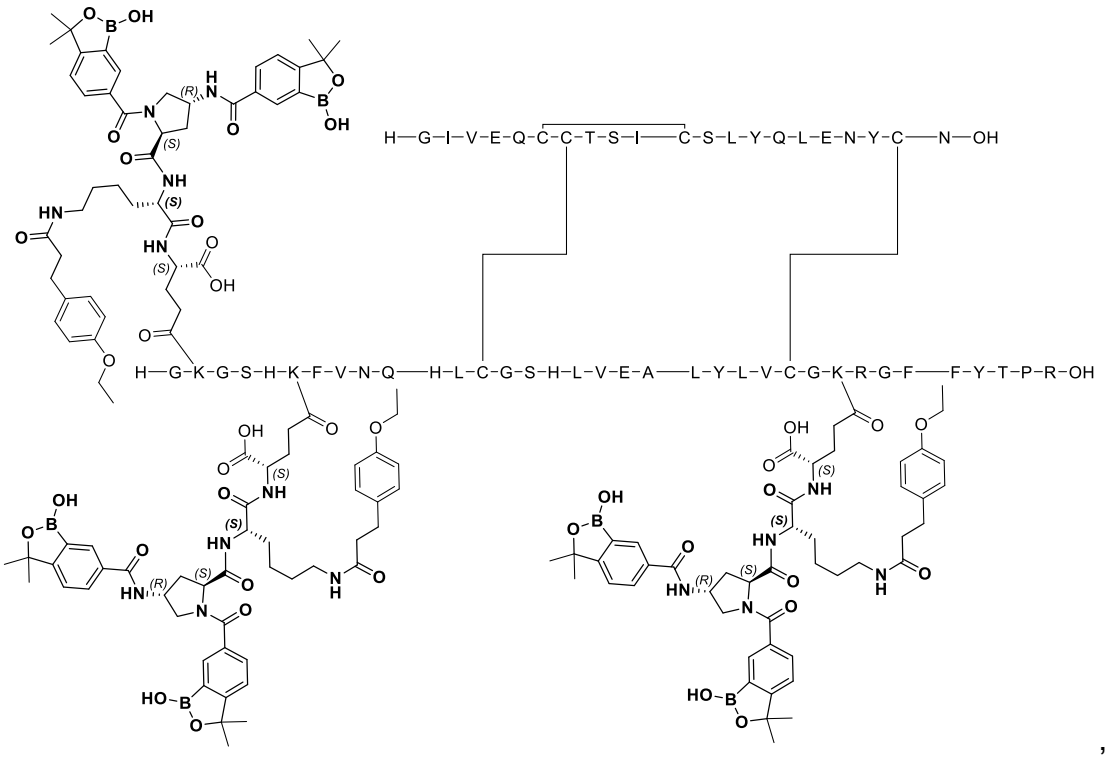


,

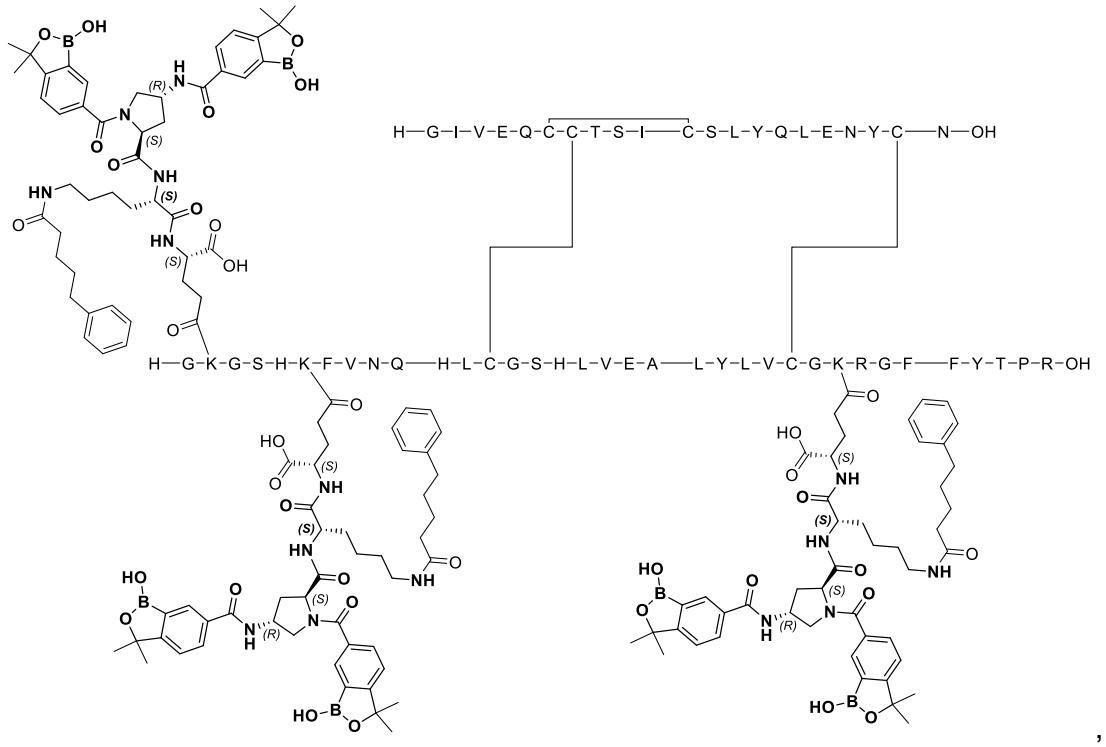
Ejemplo 63A:



Ejemplo 64A:

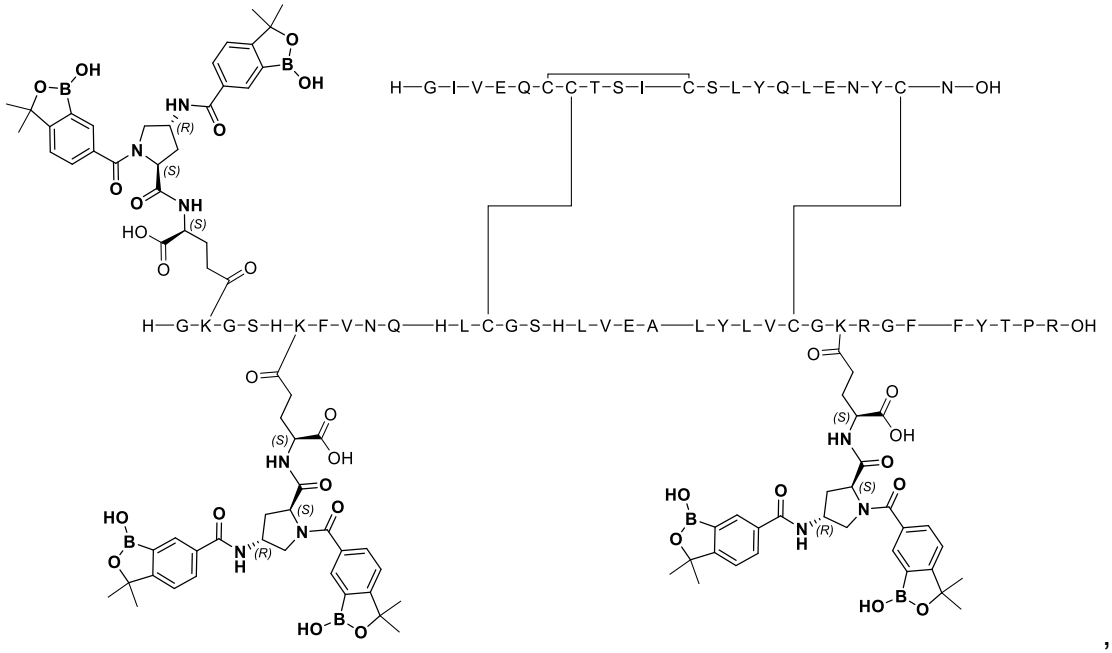


Ejemplo 65A:



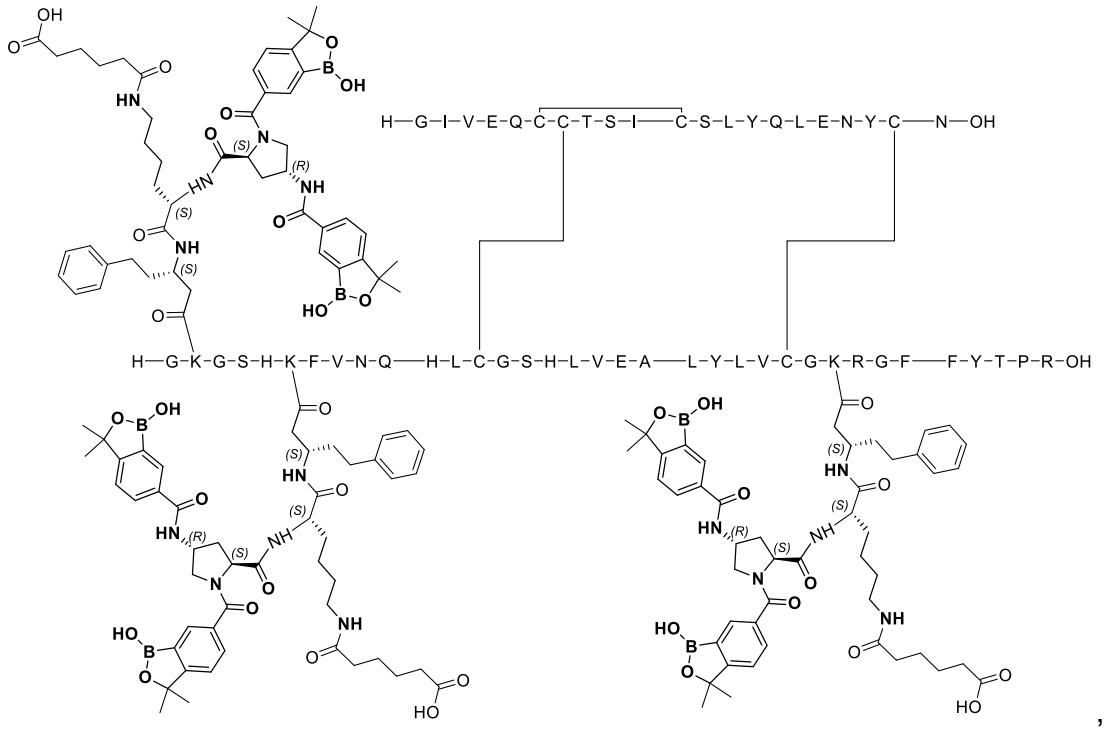
,

Ejemplo 66A:



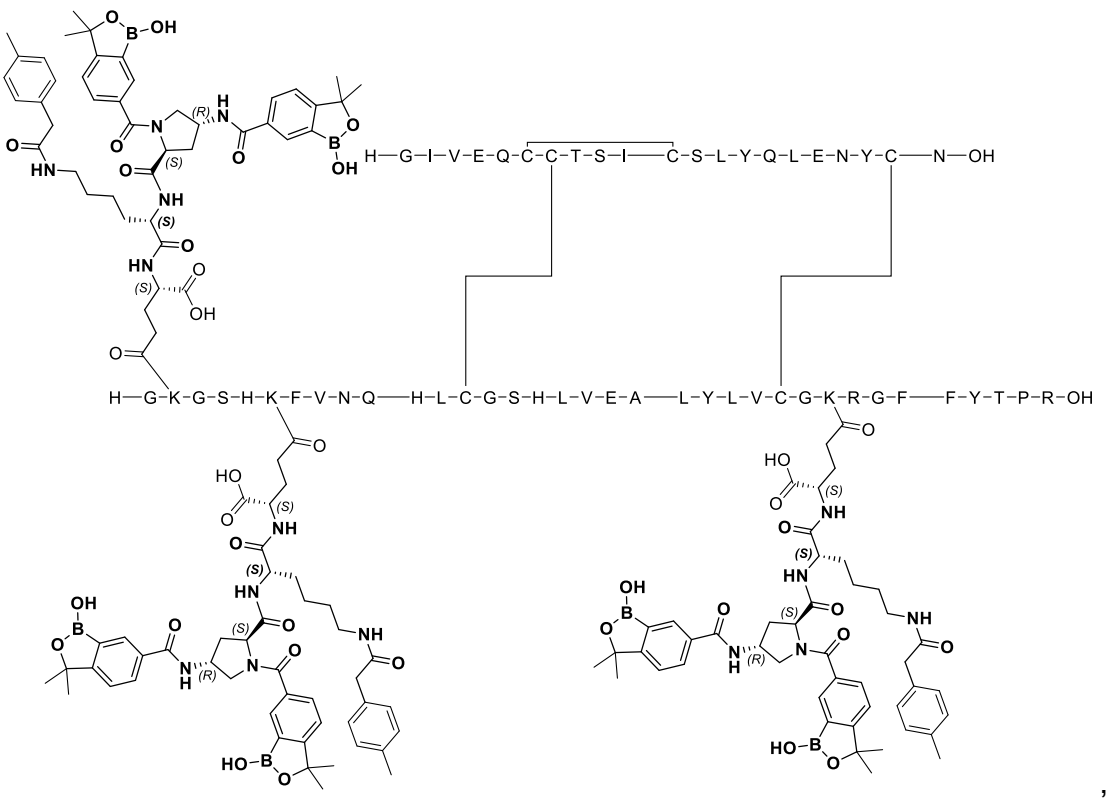
,

Ejemplo 67A:



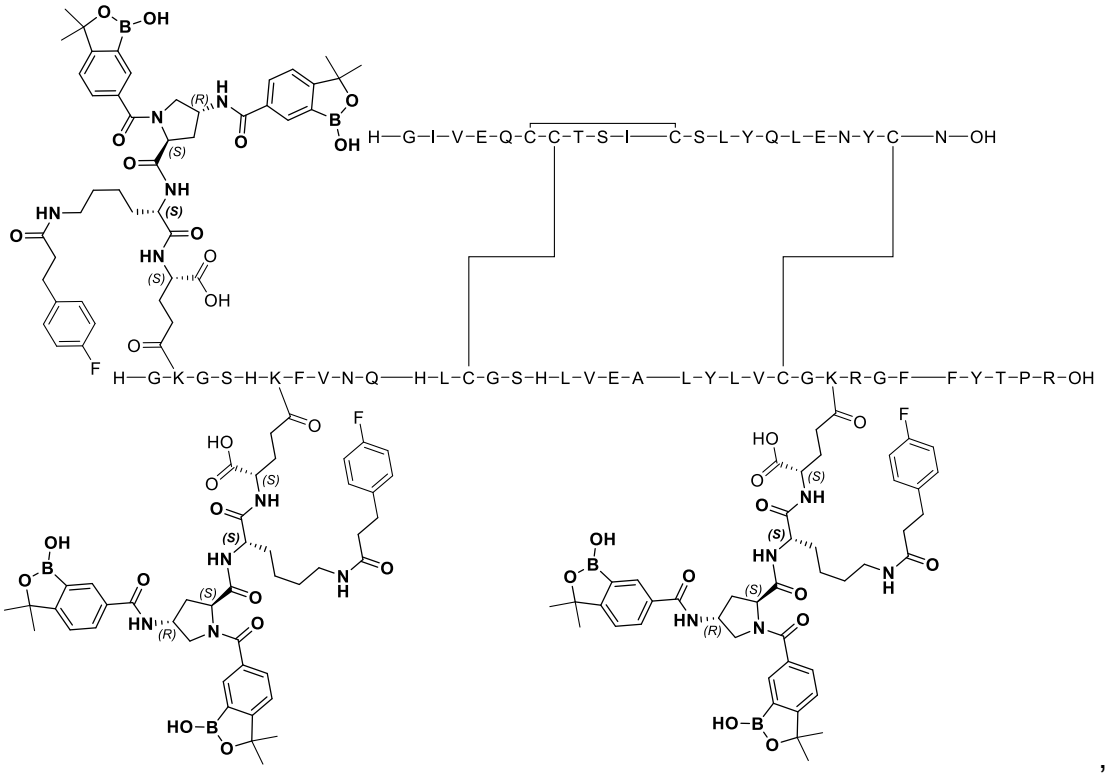
,

Ejemplo 68A:

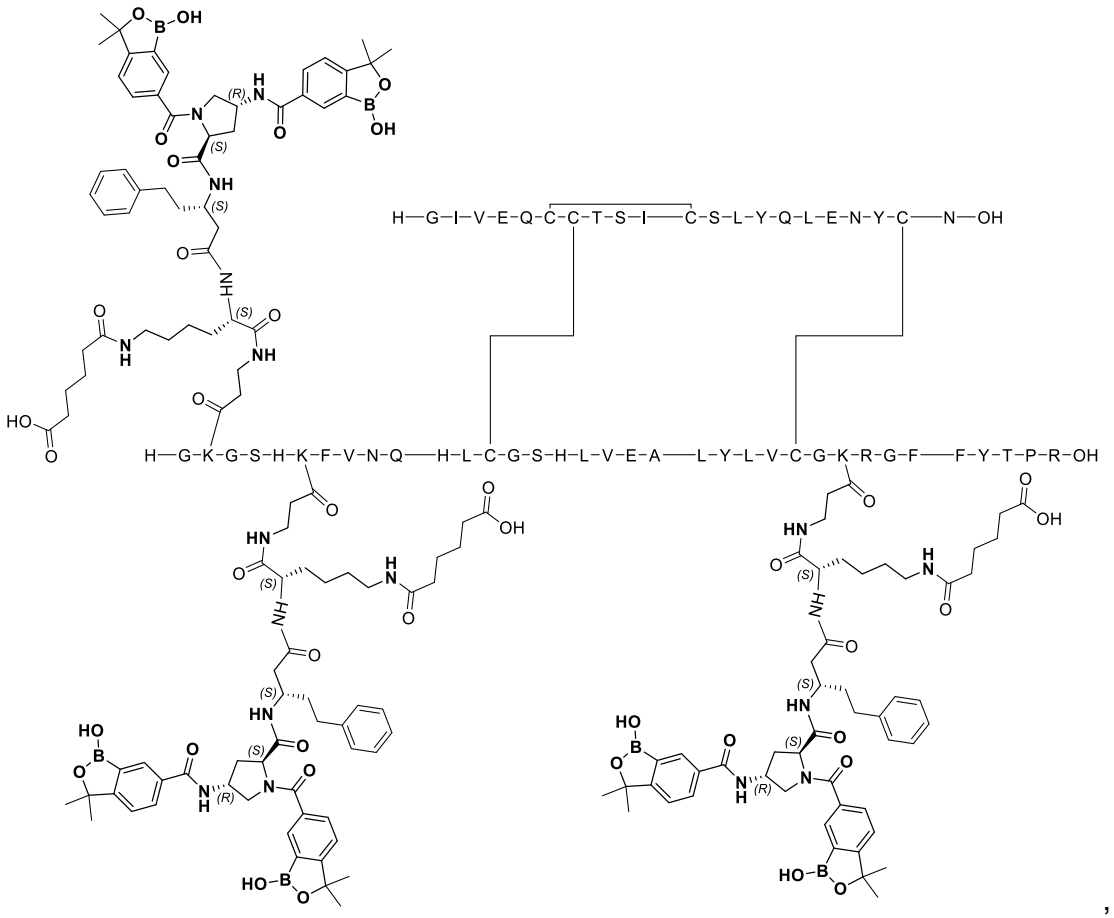


,

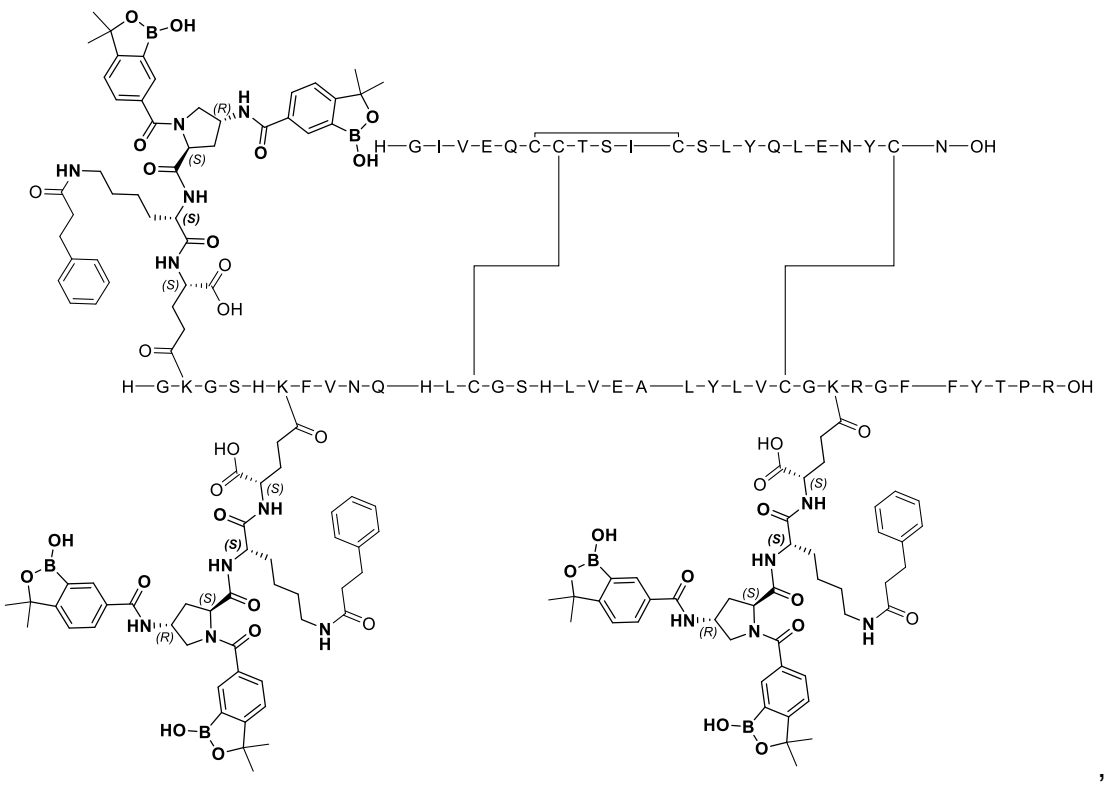
Ejemplo 69A:



Ejemplo 70A:

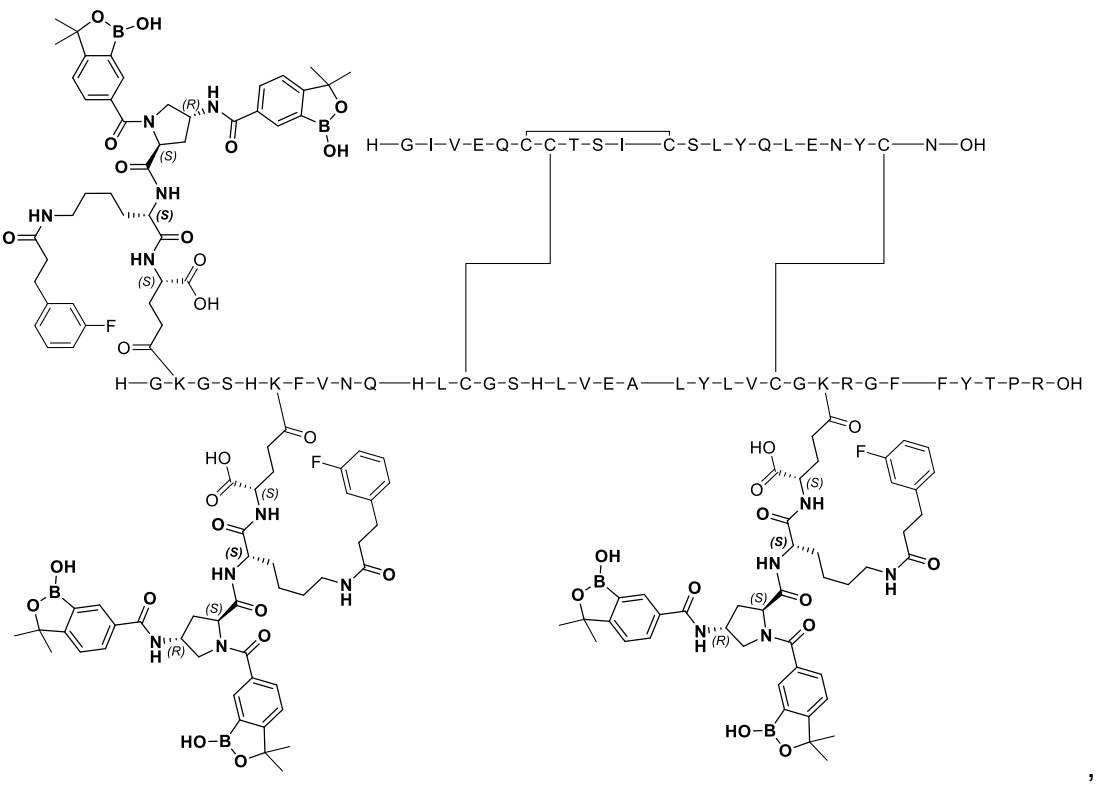


Ejemplo 71A:



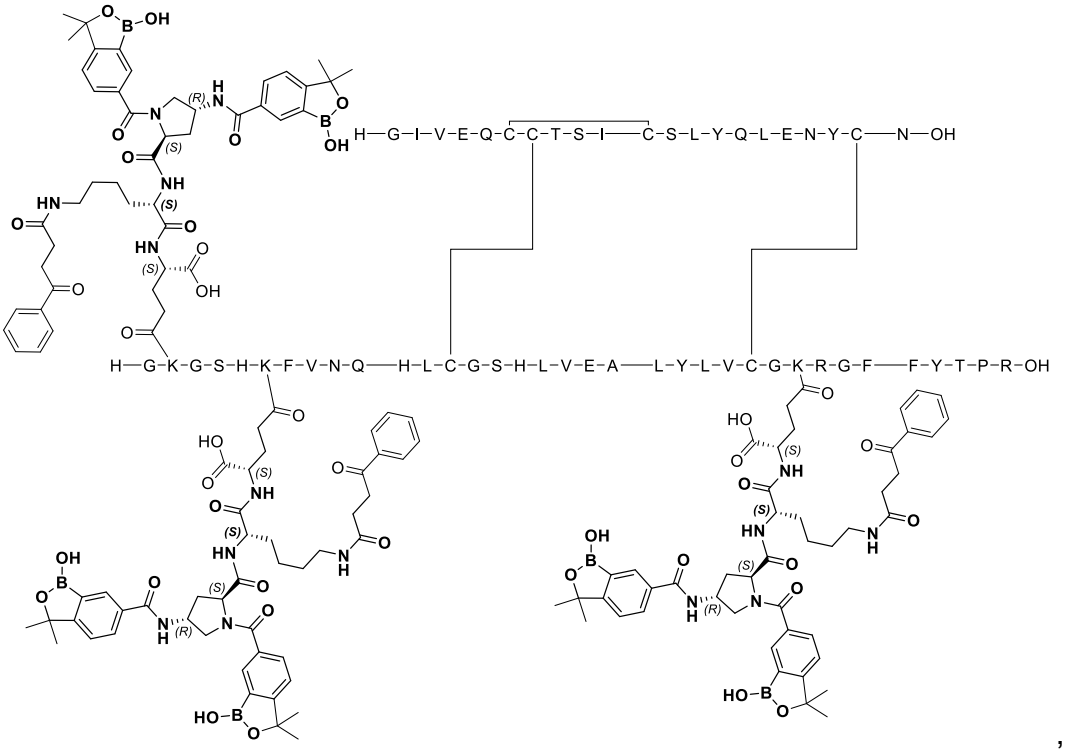
,

Ejemplo 72A:



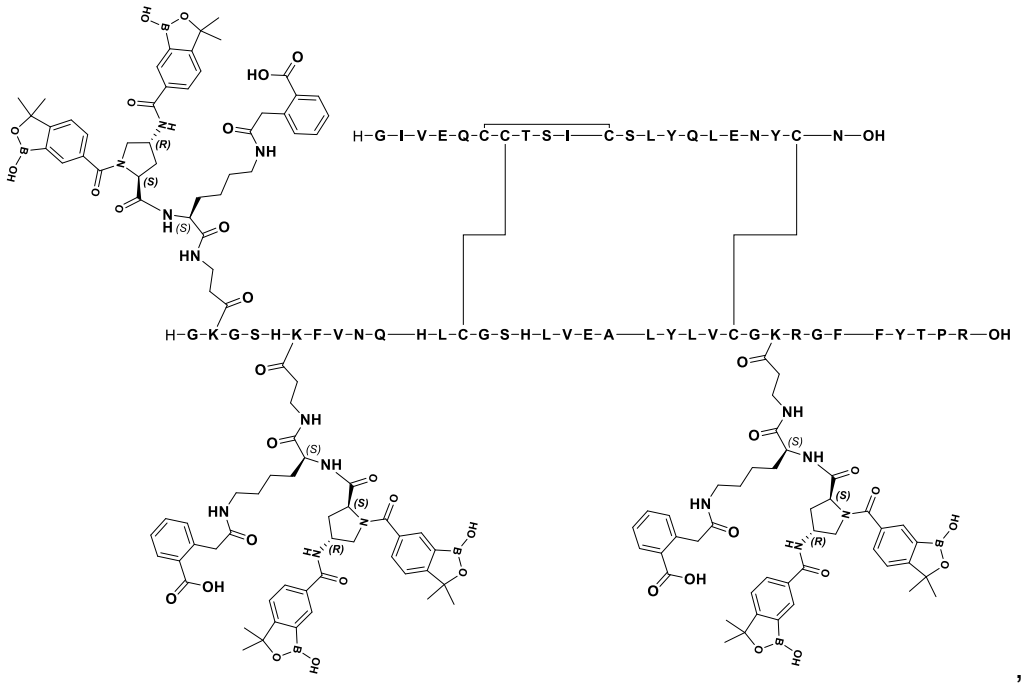
,

Ejemplo 73A:

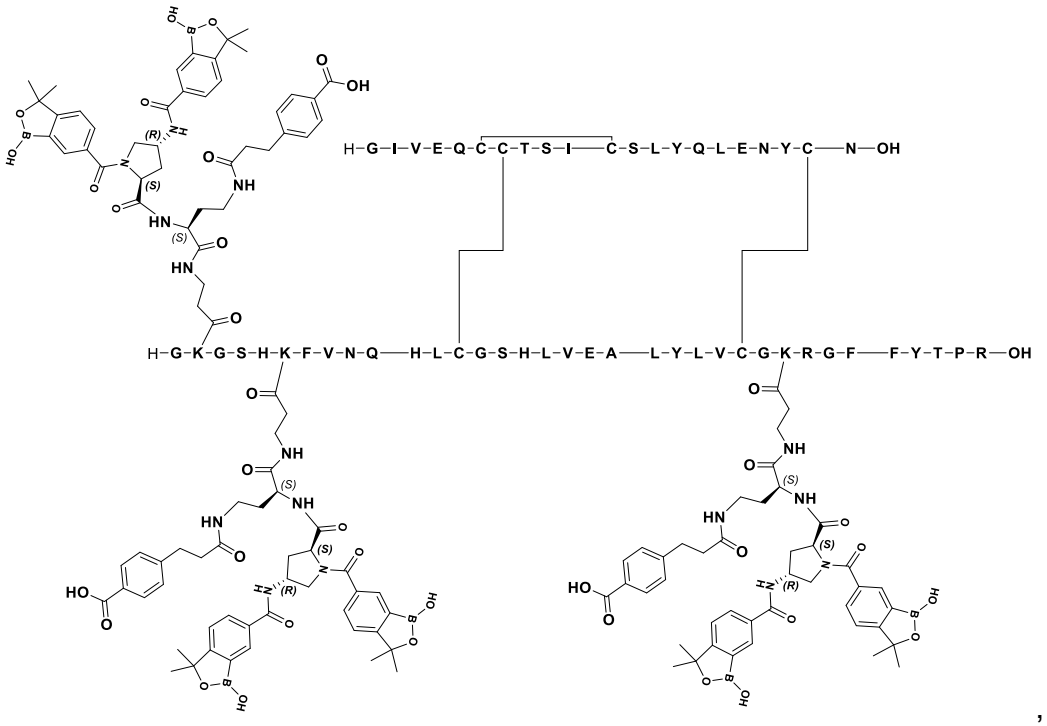


,

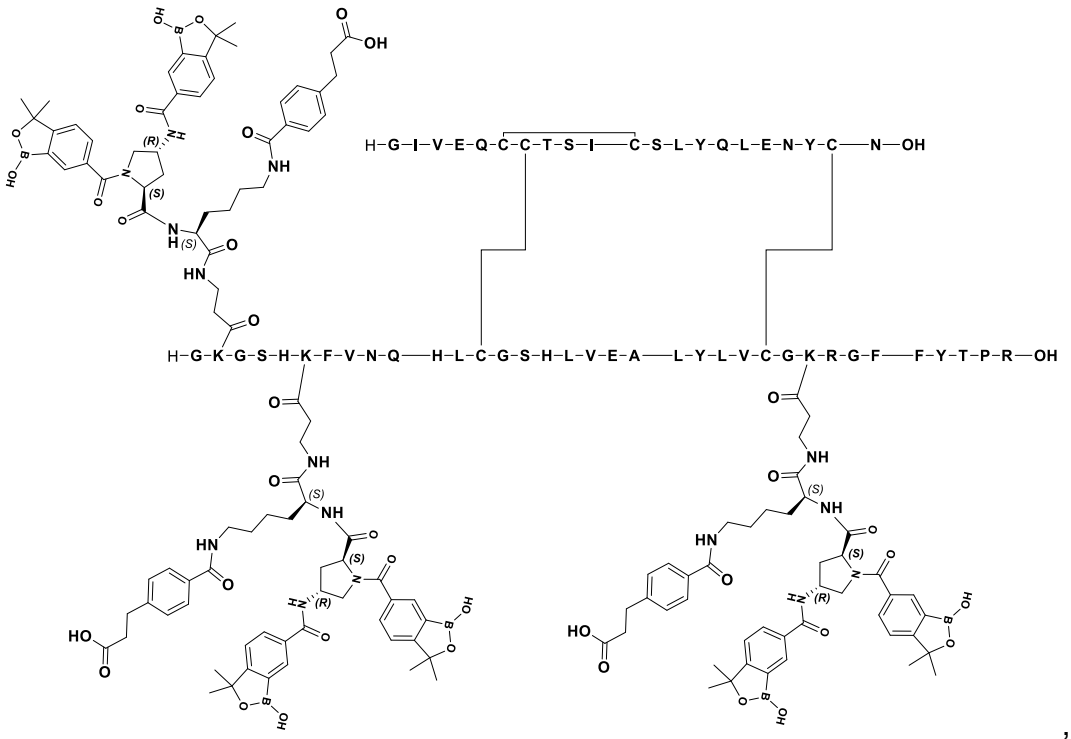
Ejemplo 74A:



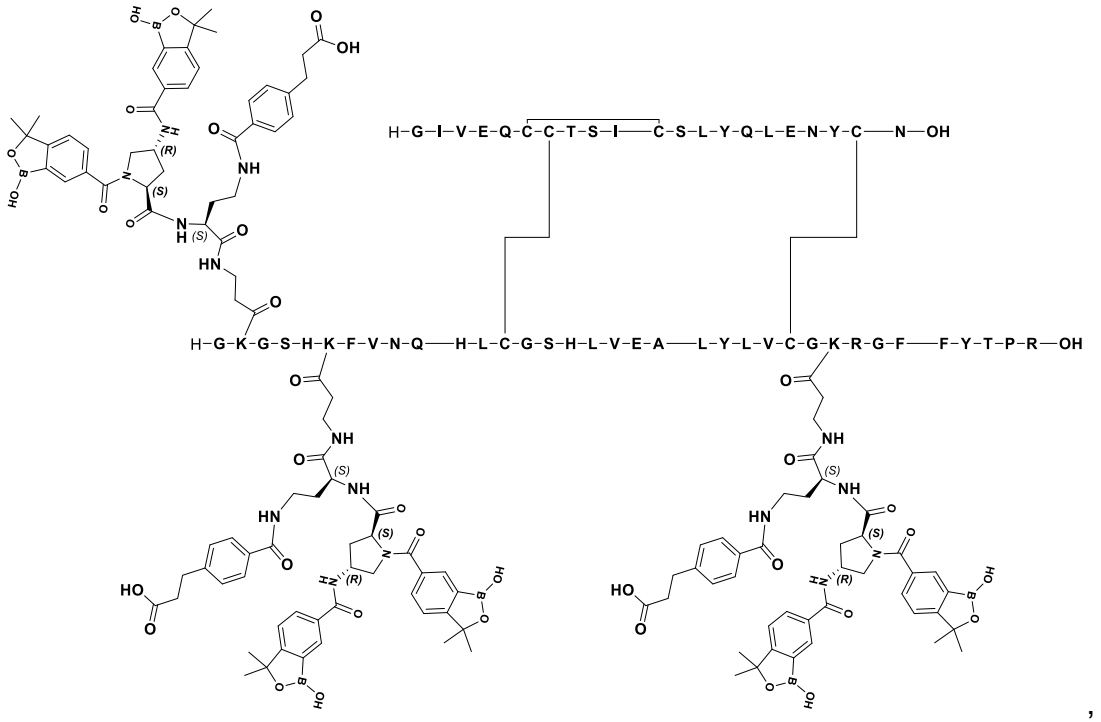
Ejemplo 75A:



Ejemplo 76A:

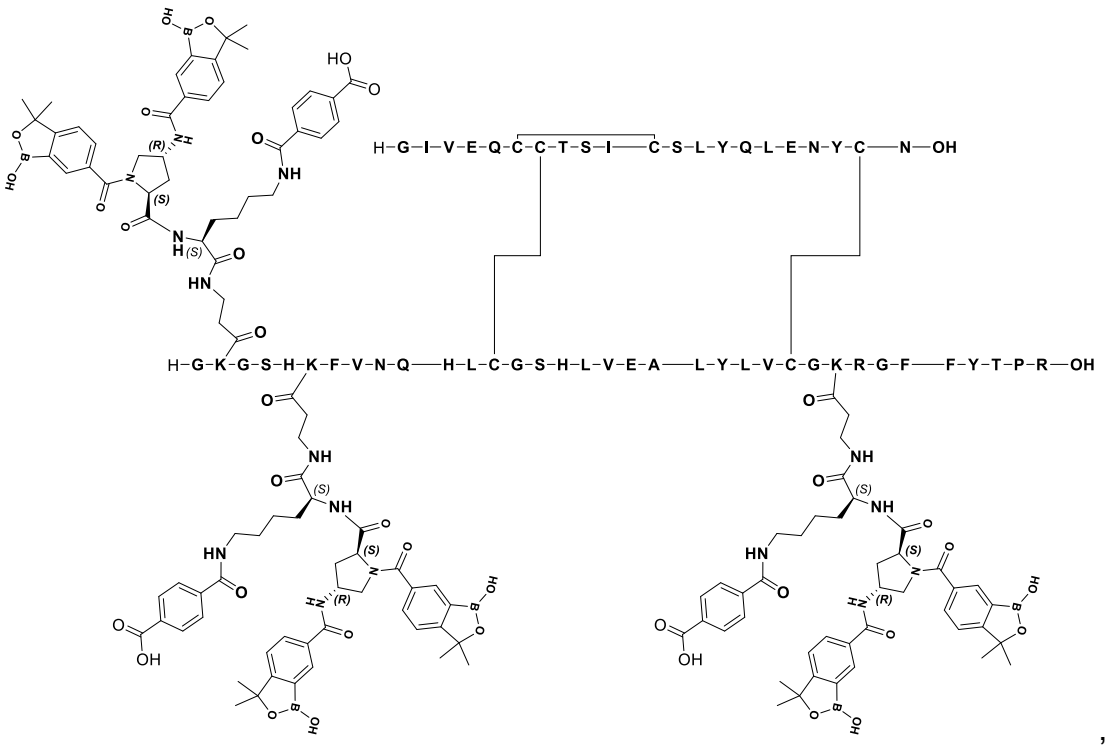


Ejemplo 77A:



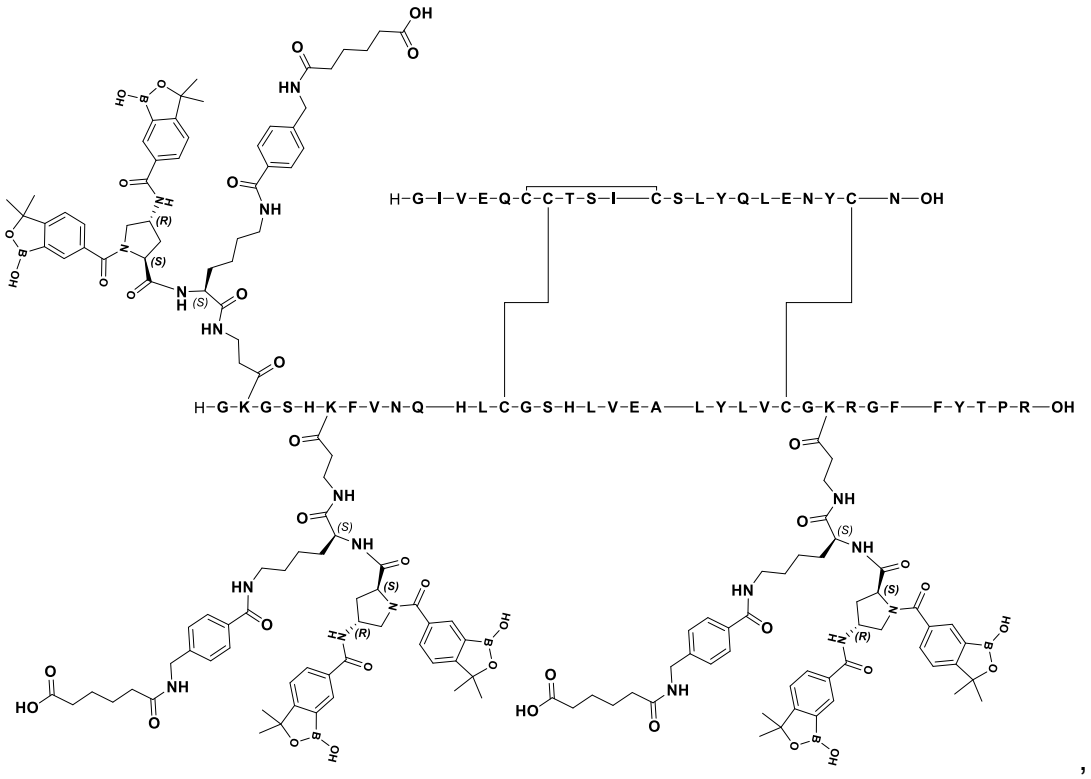
,

Ejemplo 78A:



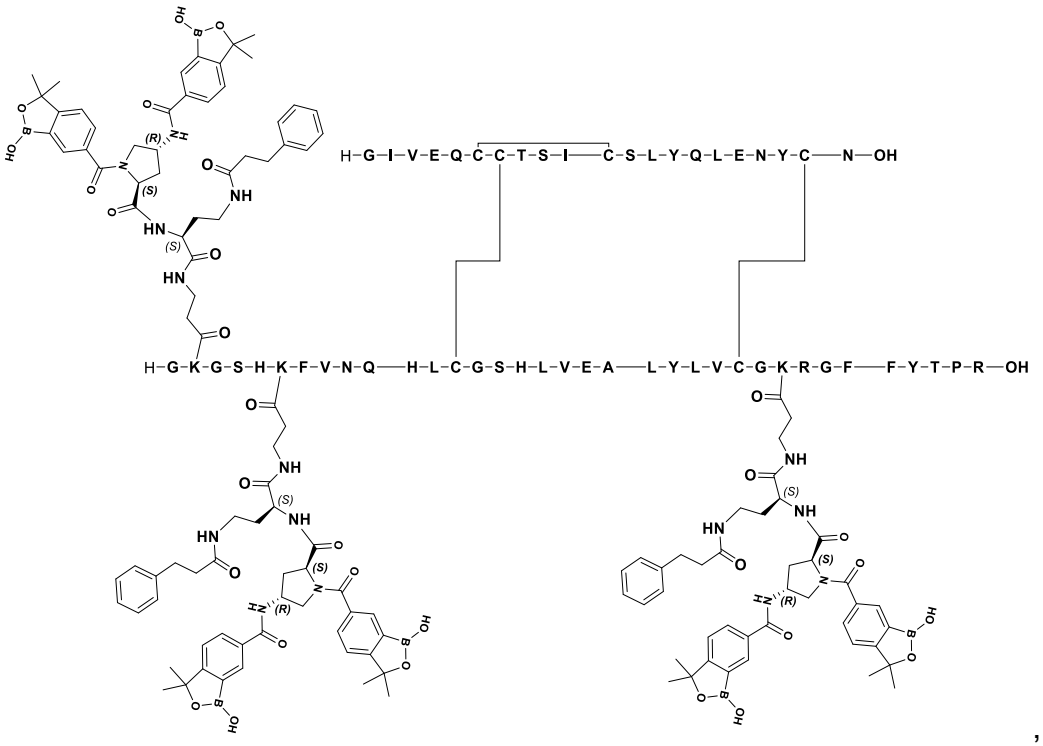
,

Ejemplo 79A:



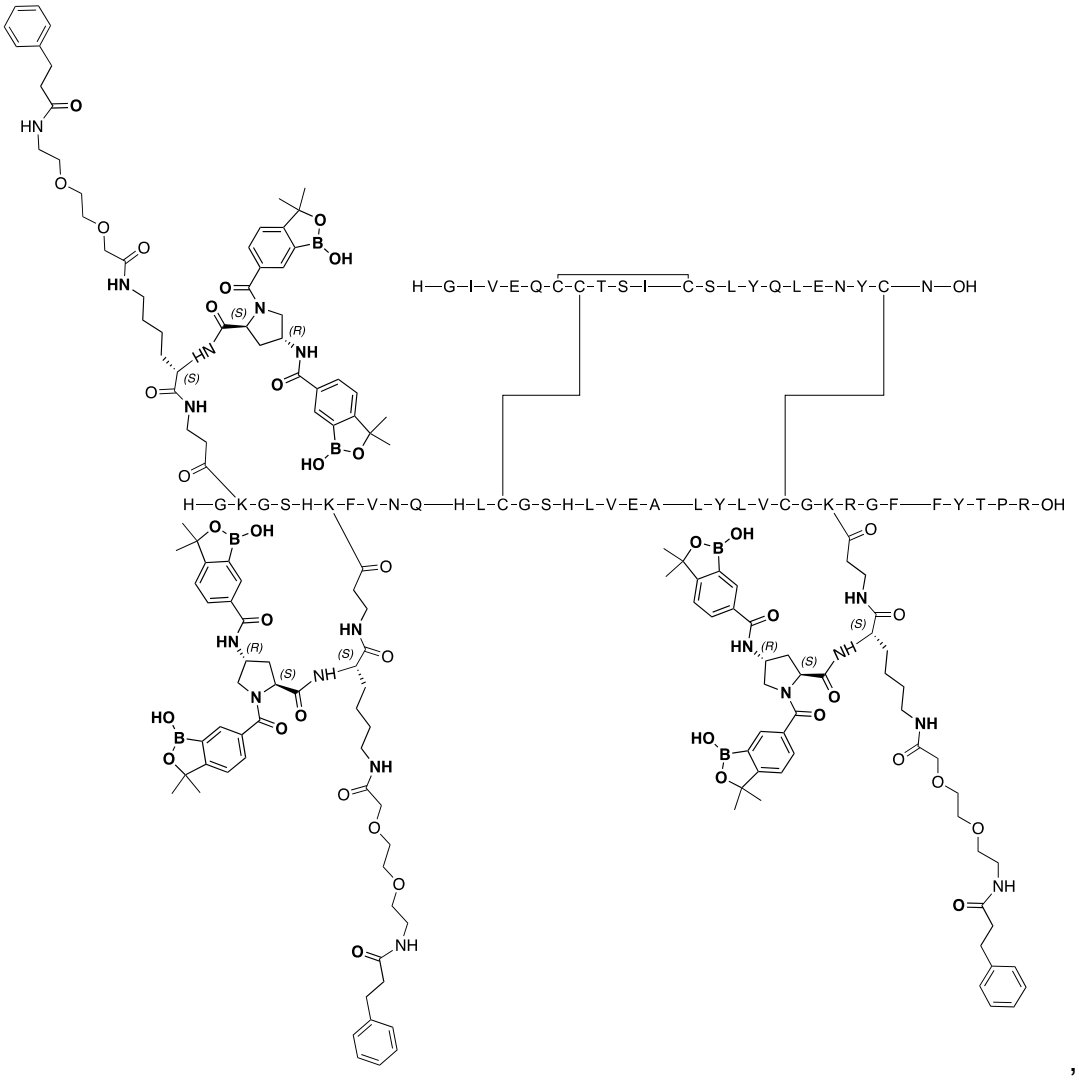
,

Ejemplo 80A:


H–G–I–V–E–Q–C–C–T–S–I–C–S–L–Y–Q–L–E–N–Y–C–N–OH
H–G–K–G–S–H–K–F–V–N–Q–H–L–C–G–S–H–L–V–E–A–L–Y–L–V–C–G–K–R–G–F–F–Y–T–P–R–OH

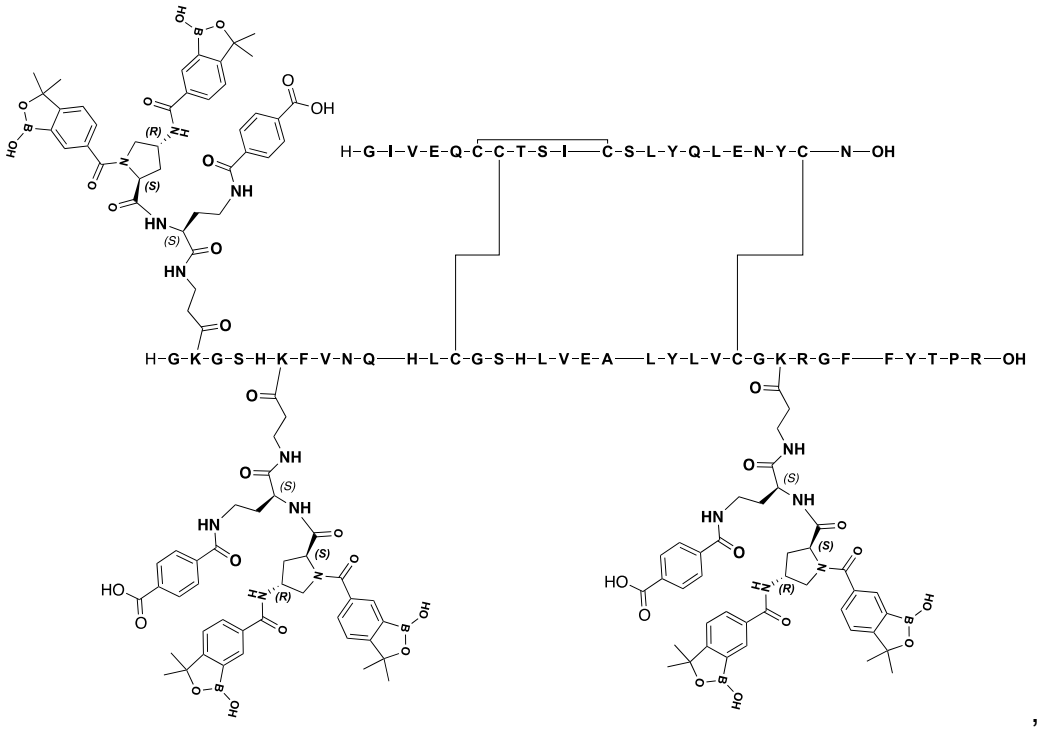
,

Ejemplo 81A:


H—G—I—V—E—Q—C—C—T—S—I——C—S—L—Y—Q—L—E—N—Y—C——N—OH
H—G—K—G—S—H—K—F—V—N—Q——H—L—C—G—S—H—L—V—E—A——L—Y—L—V—C—G—K—R—G—F——F—Y—T—P—R—OH

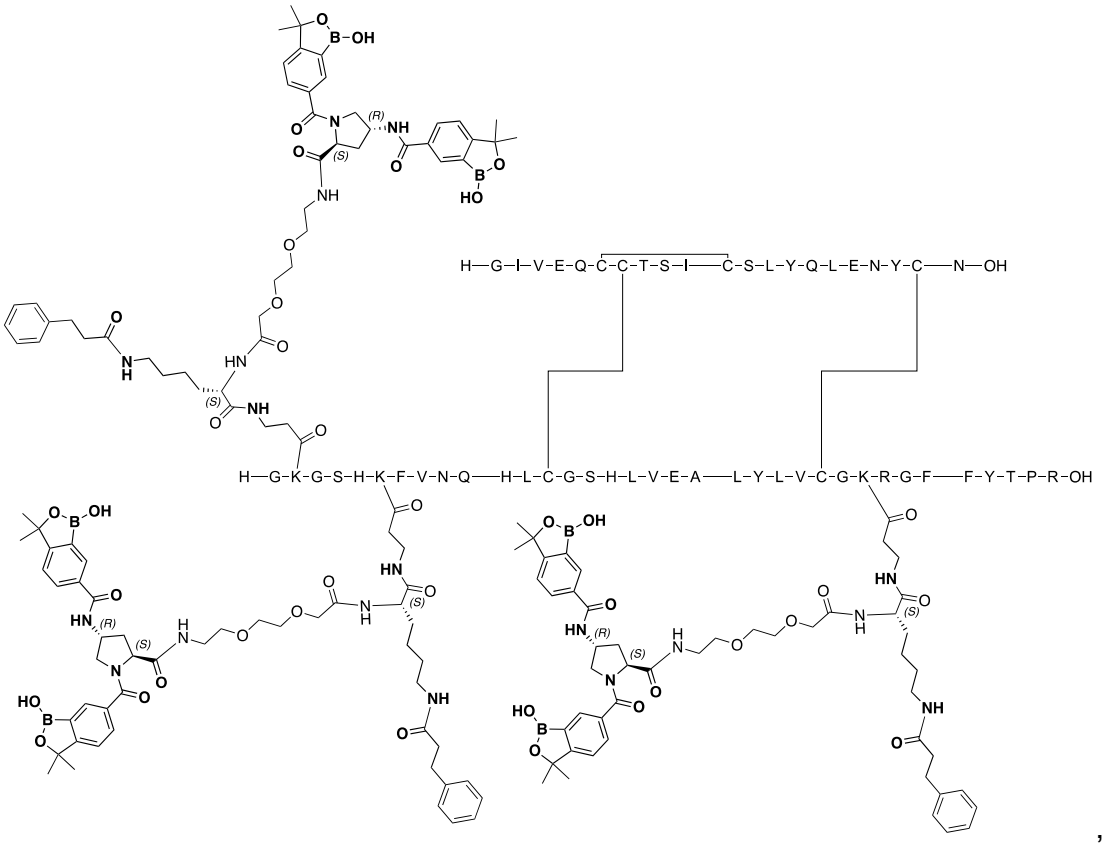
,

Ejemplo 82A:

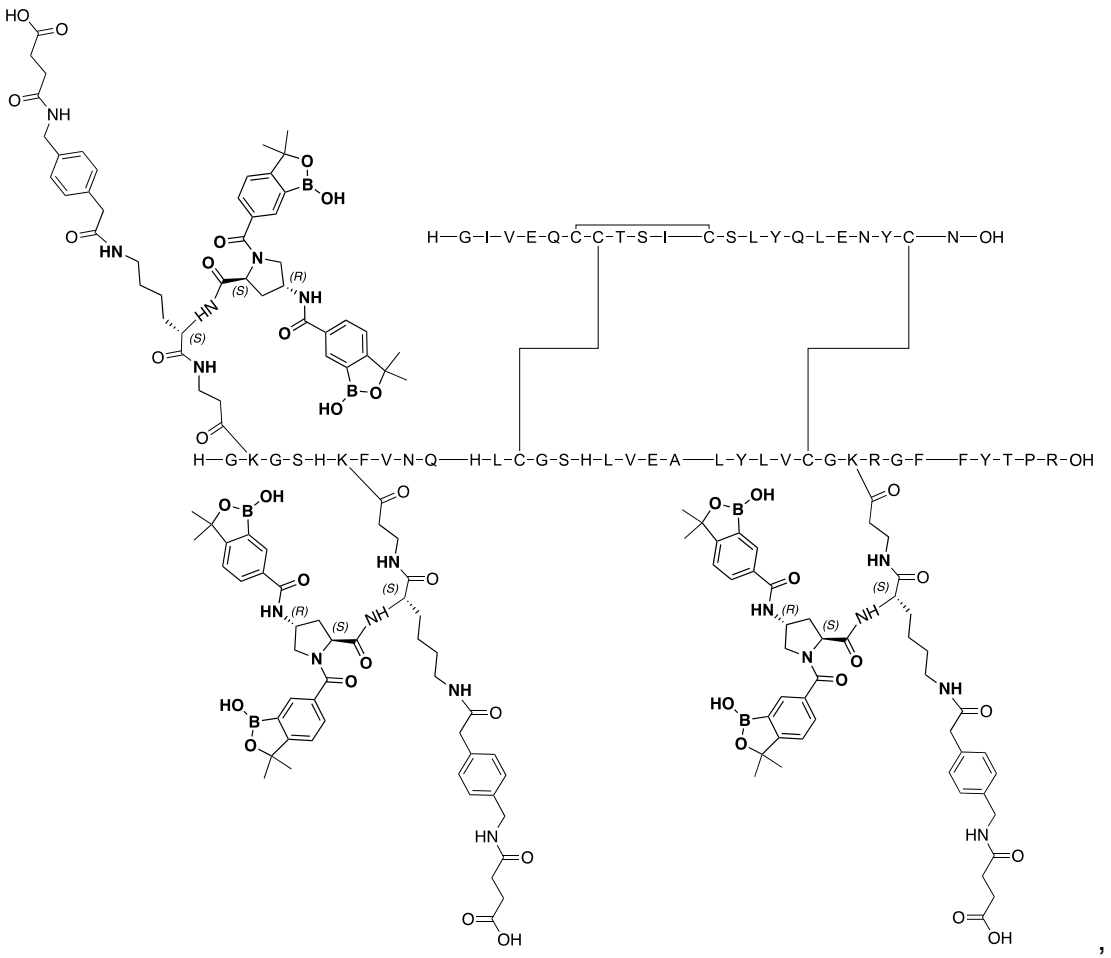

H-G-I-V-E-Q-C-C-T-S-I-C-S-L-Y-Q-L-E-N-Y-C-N-OH
H-G-K-G-S-H-K-F-V-N-Q-H-L-C-G-S-H-L-V-E-A-L-Y-L-V-C-G-K-R-G-F-F-Y-T-P-R-OH

,

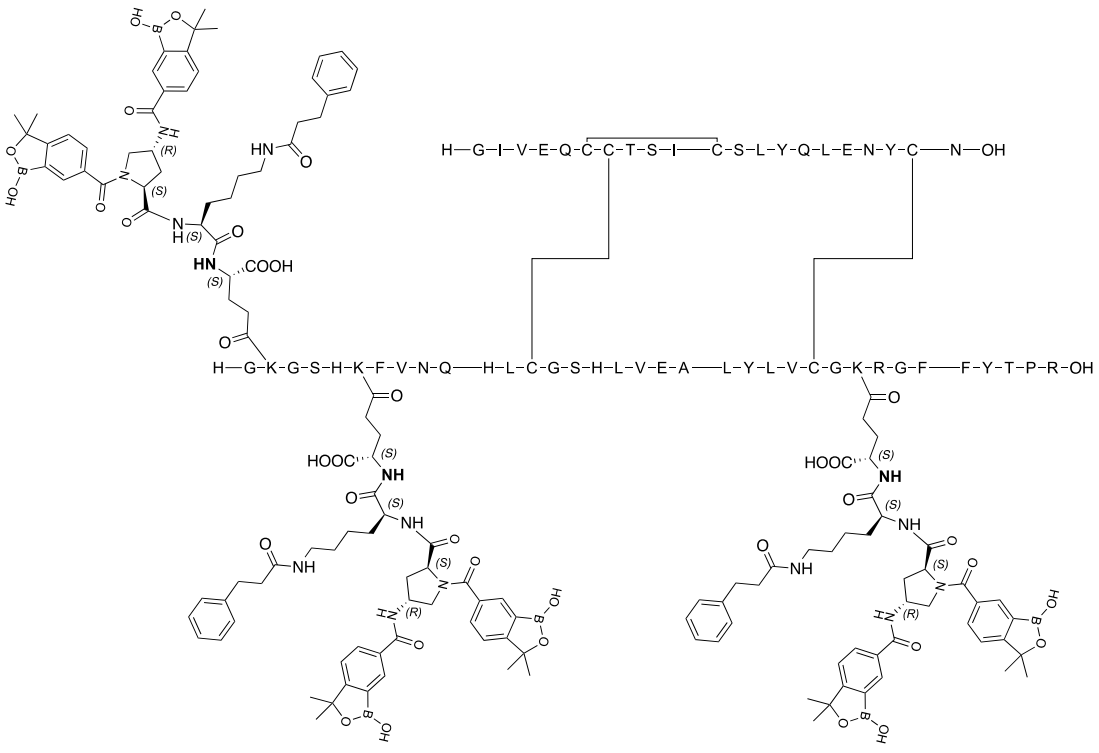
Ejemplo 83A:



Ejemplo 84A:


H—G—I—V—E—Q—C—C—T—S—I—C—S—L—Y—Q—L—E—N—Y—C—N—OH
H—G—K—G—S—H—K—F—V—N—Q—H—L—C—G—S—H—L—V—E—A—L—Y—L—V—C—G—K—R—G—F—F—Y—T—P—R—OH

Ejemplo 85A:



; o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, un isótopo de este y combinaciones de este.

35. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un polipéptido que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1, 24051, y 24052; y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 24063, 25228, 25229, 25232, 25305, 25308, 25312, 25236, 25095, y 25380-25397.

36. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-35 y un portador farmacéuticamente aceptable.

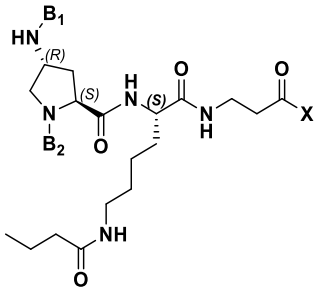
37. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X1 es una insulina que comprende además de 1 a 5 residuos reemplazados, insertados, añadidos o mutados a un aminoácido que tiene una amina libre conjugada mediante uno o más del Z1b a un Z1c.

38. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un Z1c se conjuga mediante uno o más del Z1b a una cadena lateral de amina libre de un aminoácido en X1 que se ha reemplazado, insertado o mutado en una insulina.

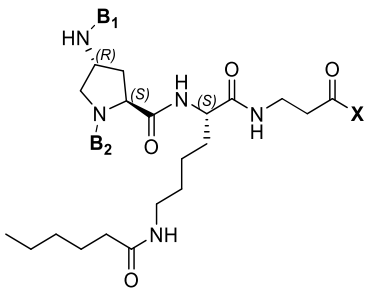
39. Un compuesto de la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable de este:

Z1c-enlazador

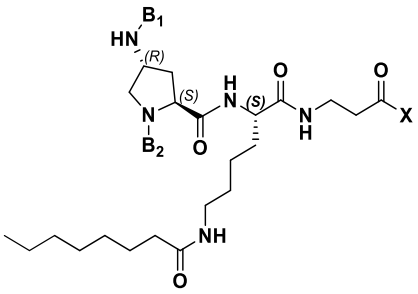
en donde el Z1c-enlazador se selecciona de:



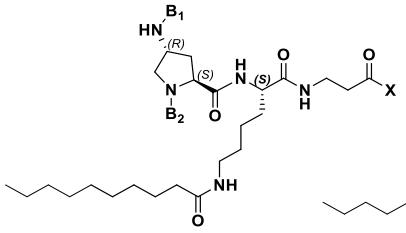
FFL-1



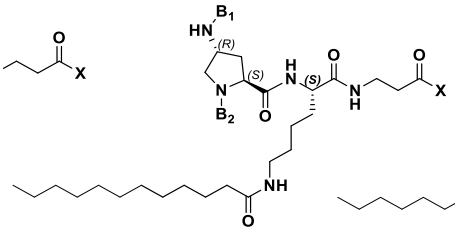
FFL-2



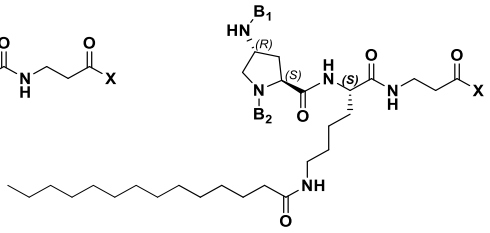
FFL-3



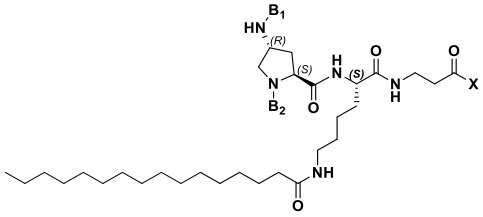
FFL-4



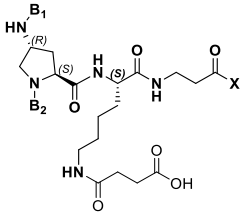
FFL-5



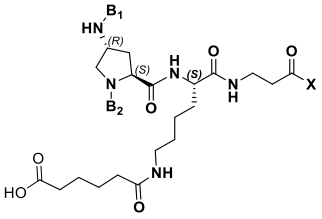
FFL-6



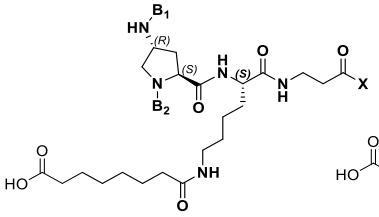
FFL-7



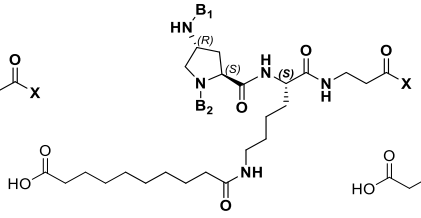
FFL-8



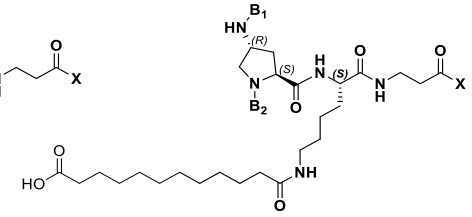
FFL-9



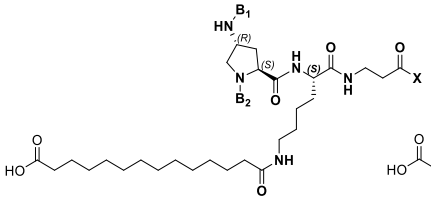
FFL-10



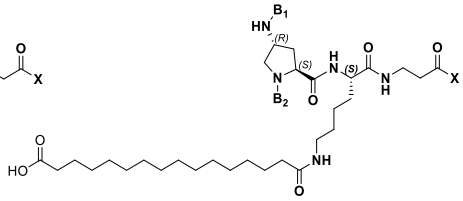
FFL-11



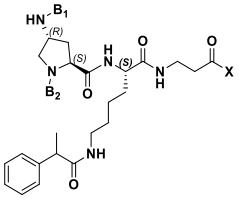
FFL-12



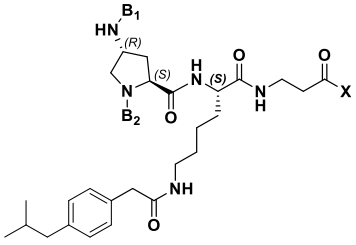
FFL-13



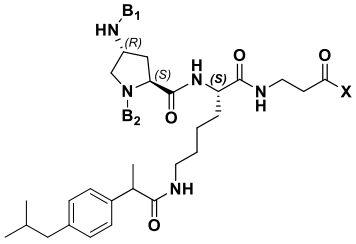
FFL-14



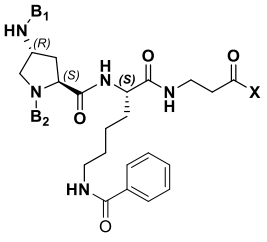
FFL-15



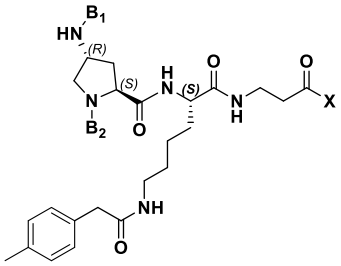
FFL-16



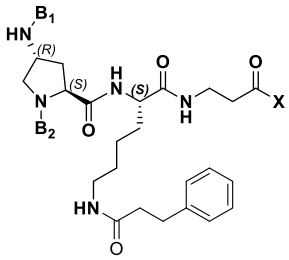
FFL-17



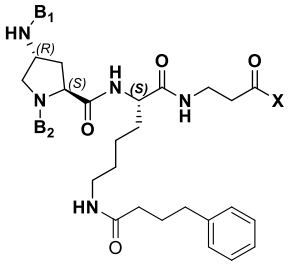
FFL-18



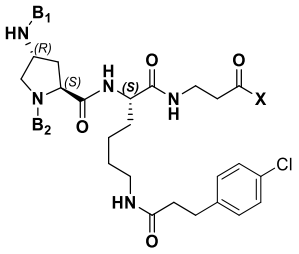
FFL-19



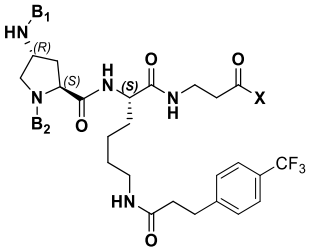
FFL-20



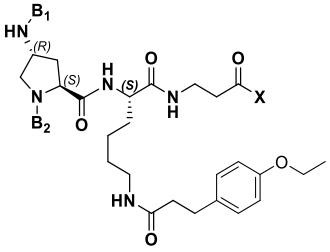
FFL-21



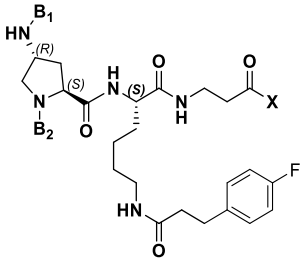
FFL-22



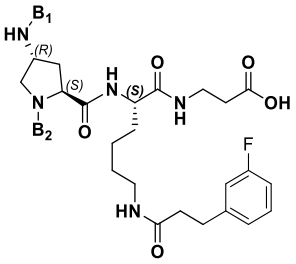
FFL-23



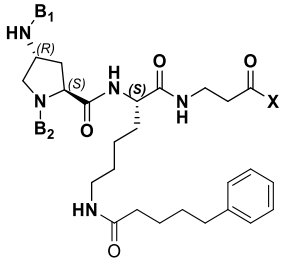
FFL-24



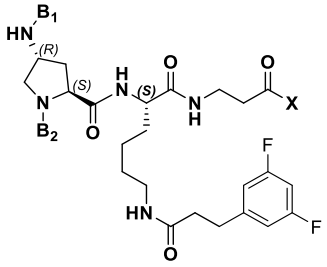
FFL-25



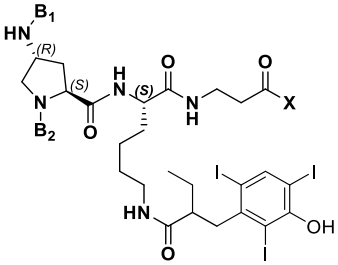
FFL-26



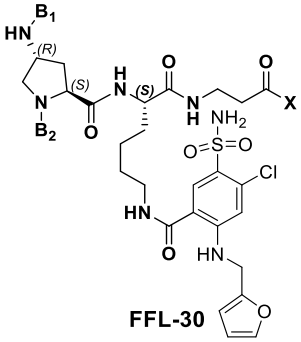
FFL-27



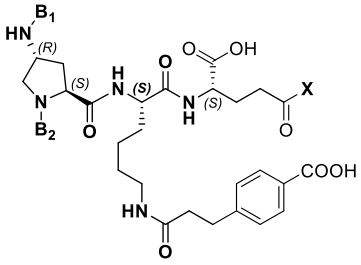
FFL-28



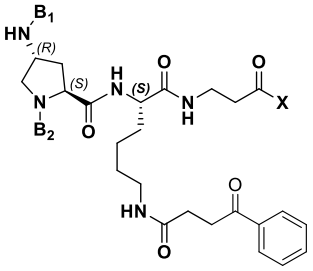
FFL-29



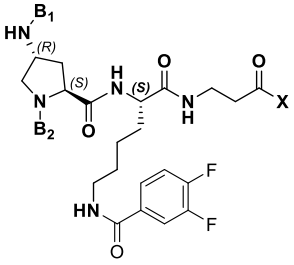
FFL-30



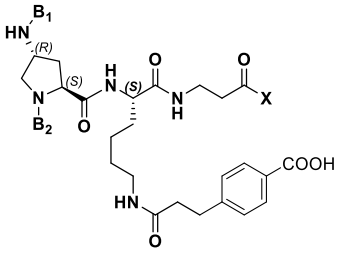
FFL-31



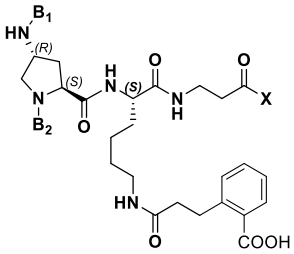
FFL-32



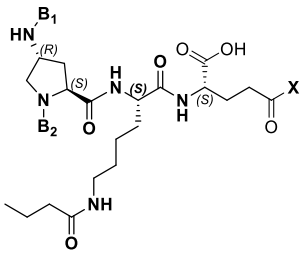
FFL-33



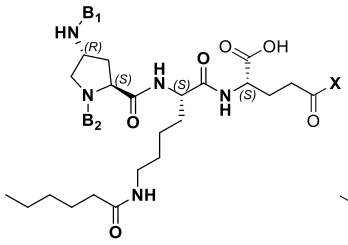
FFL-34



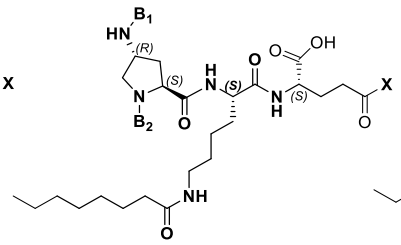
FFL-35



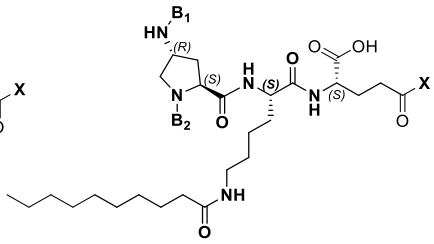
FFL-36



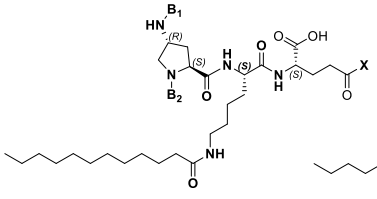
FFL-37



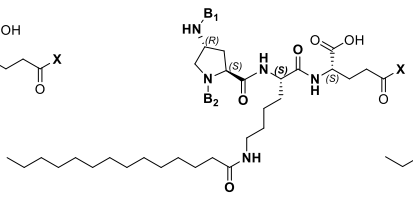
FFL-38



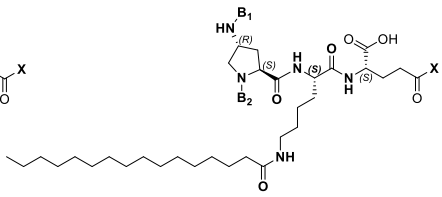
FFL-39



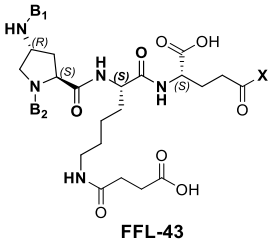
FFL-40



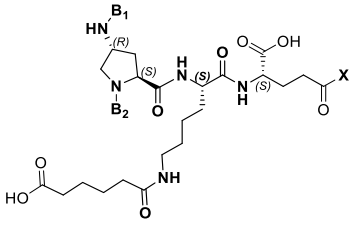
FFL-41



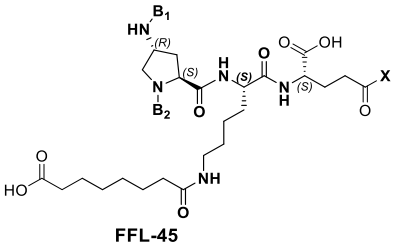
FFL-42



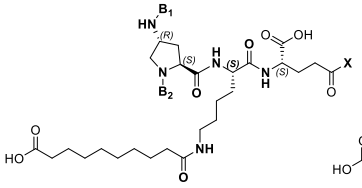
FFL-43



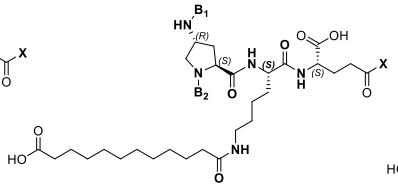
FFL-44



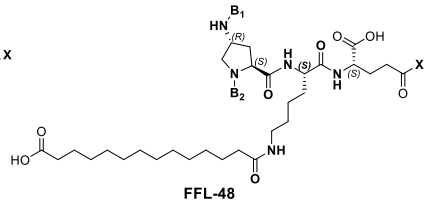
FFL-45



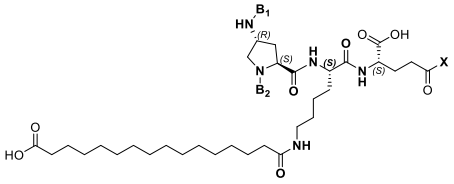
FFL-46



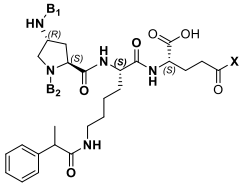
FFL-47



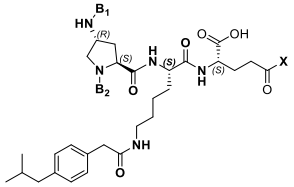
FFL-48



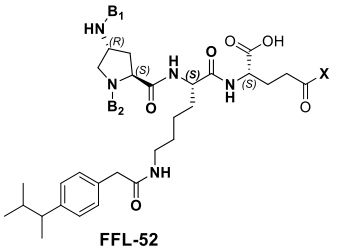
FFL-49



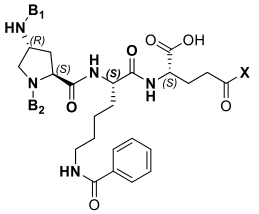
FFL-50



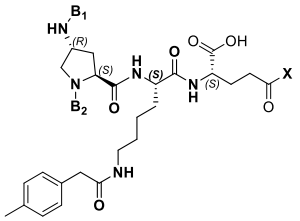
FFL-51



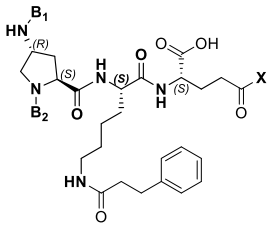
FFL-52



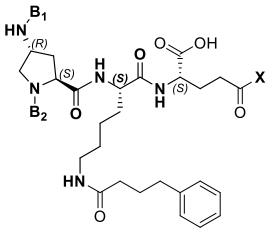
FFL-53



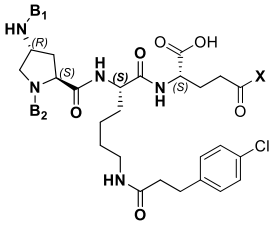
FFL-54



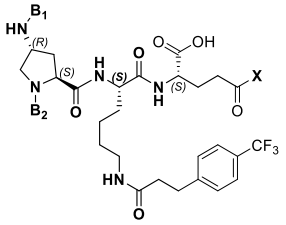
FFL-55



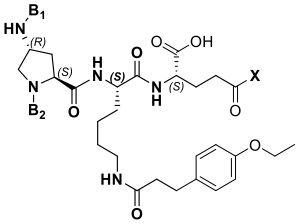
FFL-56



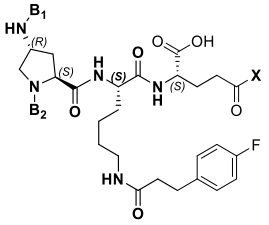
FFL-57



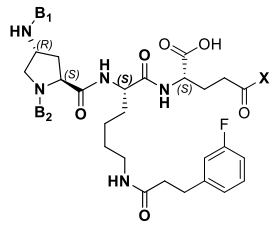
FFL-58



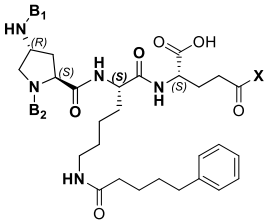
FFL-59



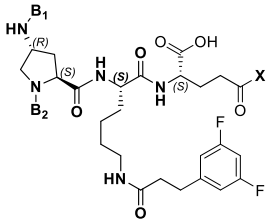
FFL-60



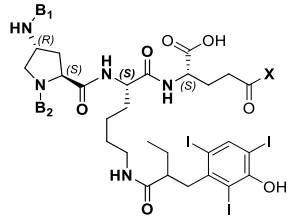
FFL-61



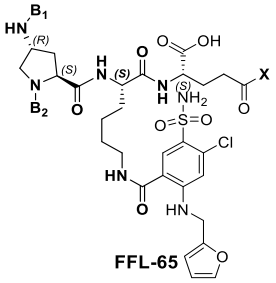
FFL-62



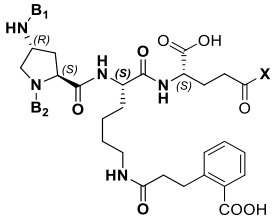
FFL-63



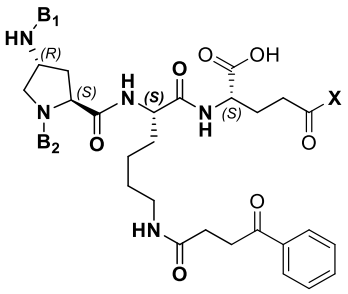
FFL-64



FFL-65

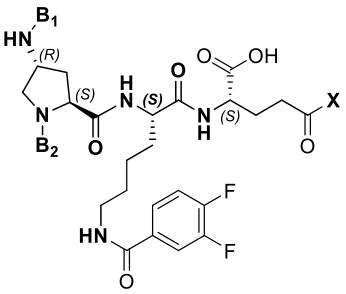


FFL-66



FFL-67

, y

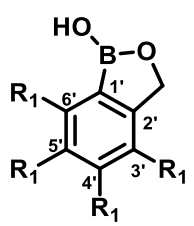


FFL-68

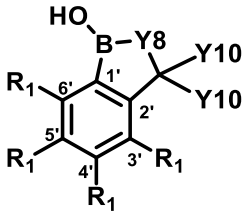
, en donde X se selecciona de un grupo saliente, NH_2, y H; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro.

40. El compuesto de la modalidad 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende al menos un B_1 o B_2 independientemente seleccionado de las Fórmulas F2 y F7, en donde las Fórmulas F2 y F7 son:



(F2)



(F7)

;

en donde:

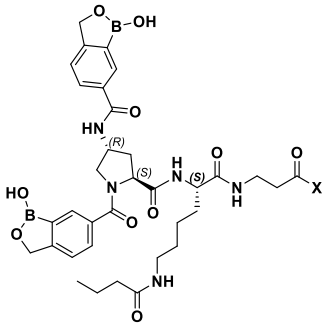
R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

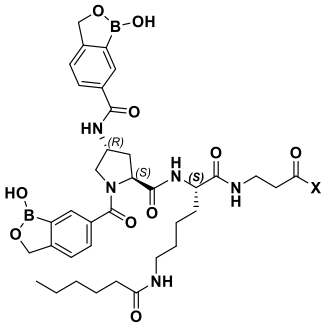
Y8 es O, o Y8 es NR, en donde R es un grupo alquilo C_1-C_6 o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, en donde para al menos un F7 al menos un Y10 no es H.

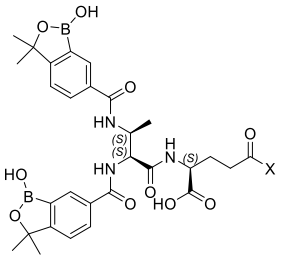
41. El compuesto de la modalidad 39, en donde el Z1c-enlazador se selecciona de:



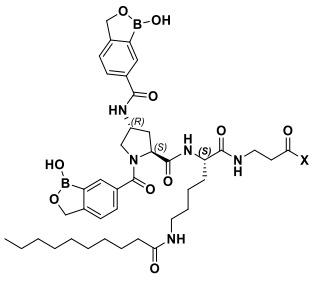
DSL-1



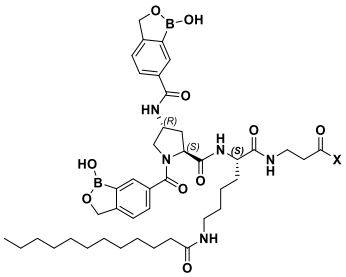
DSL-2



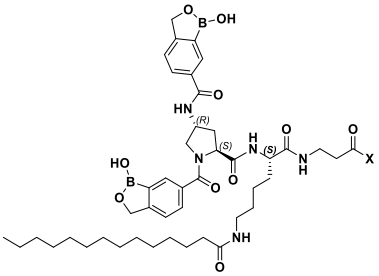
DSL-3



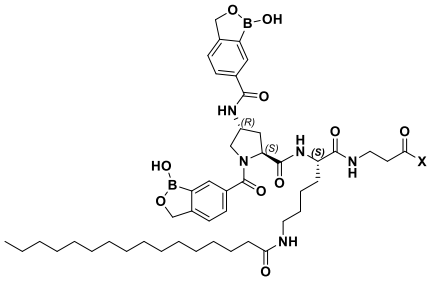
DSL-4



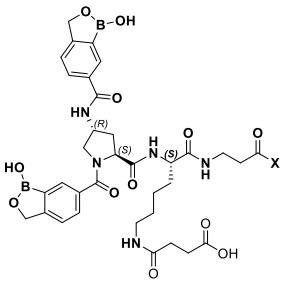
DSL-5



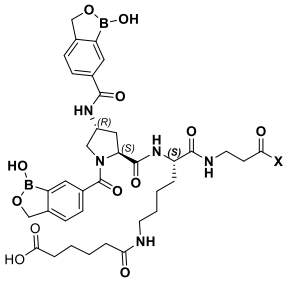
DSL-6



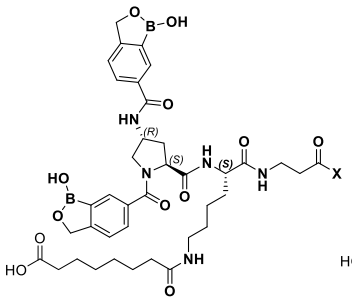
DSL-7



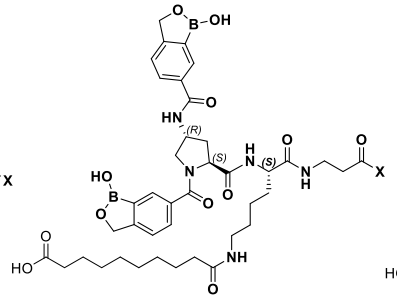
DSL-8



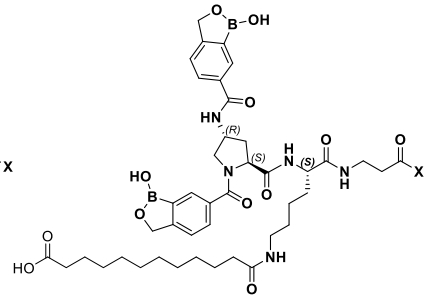
DSL-9



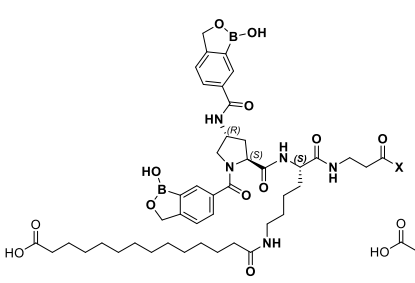
DSL-10



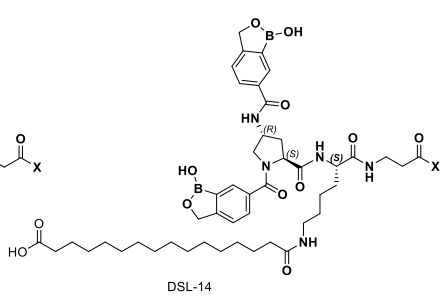
DSL-11



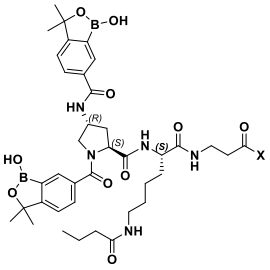
DSL-12



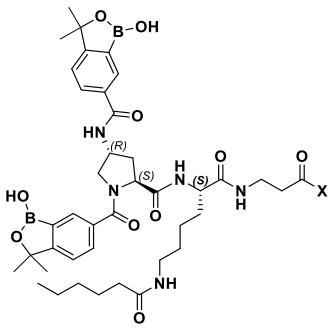
DSL-13



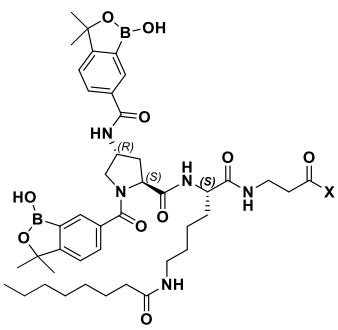
DSL-14



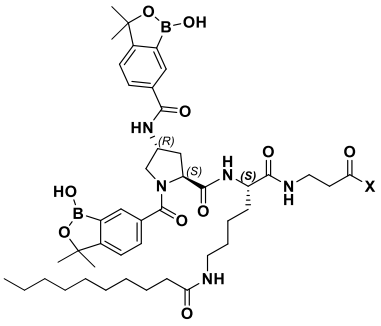
DSL-15



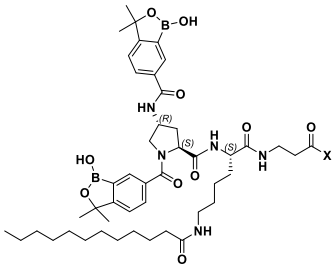
DSL-16



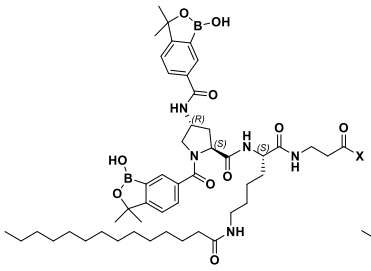
DSL-17



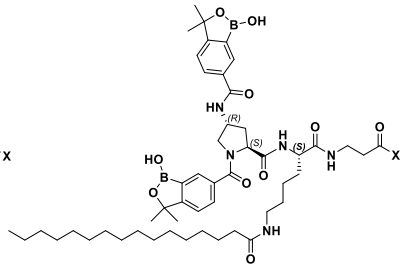
DSL-18



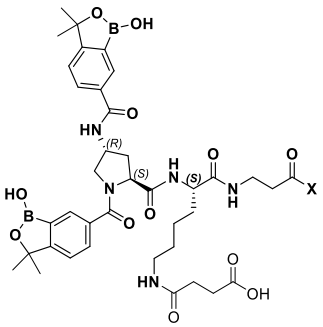
DSL-19



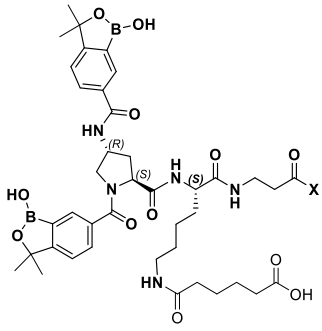
DSL-20



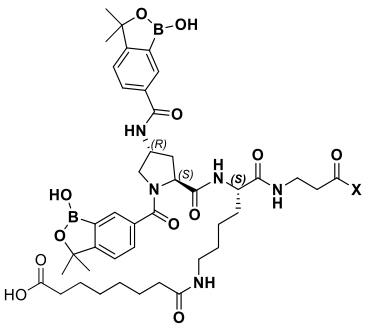
DSL-21



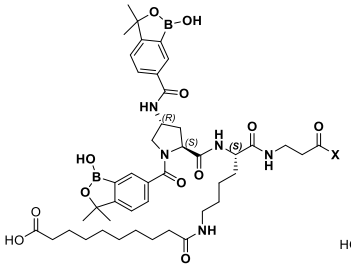
DSL-22



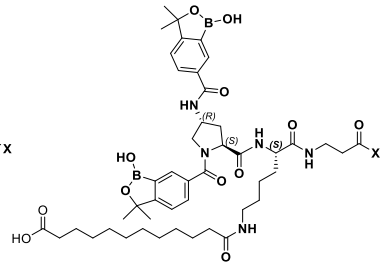
DSL-23



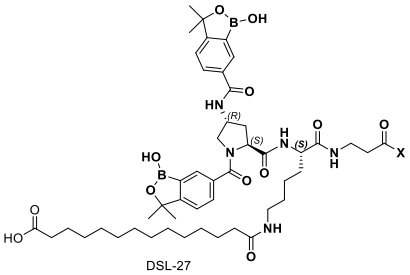
DSL-24



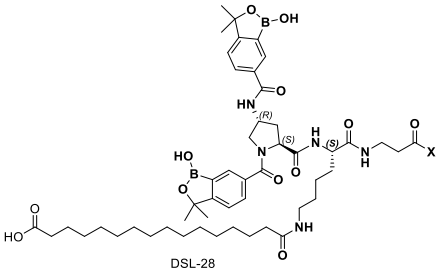
DSL-25



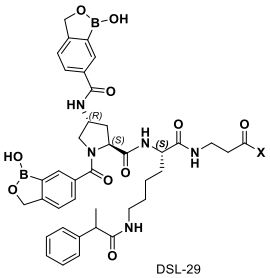
DSL-26



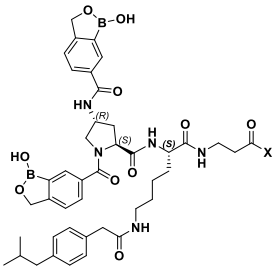
DSL-27



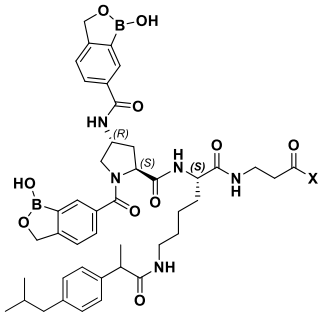
DSL-28



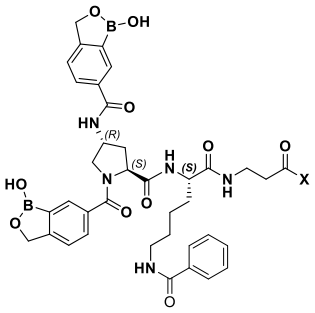
DSL-29



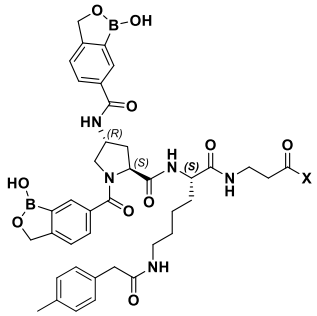
DSL-30



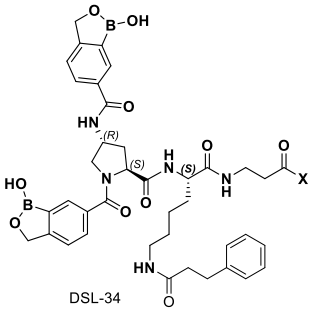
DSL-31



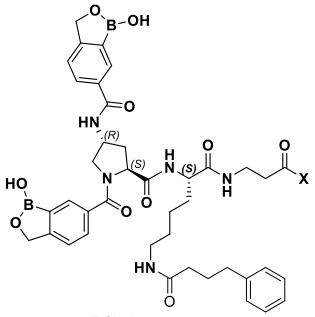
DSL-32



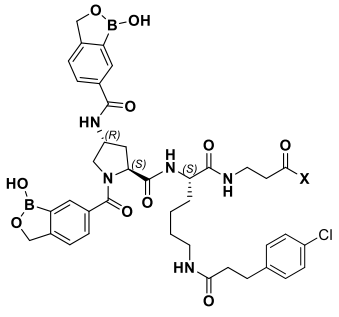
DSL-33



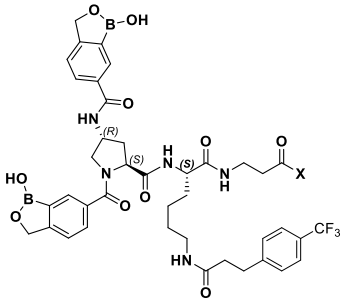
DSL-34



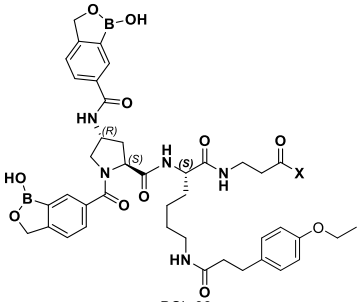
DSL-35



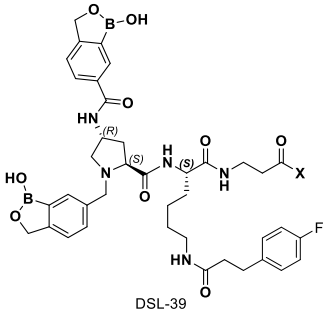
DSL-36



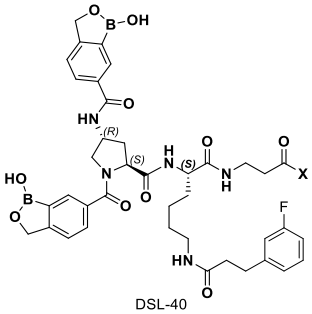
DSL-37



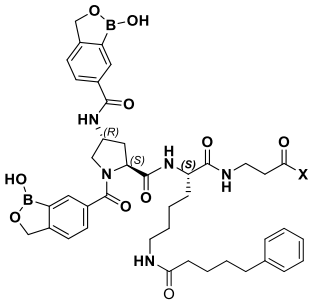
DSL-38



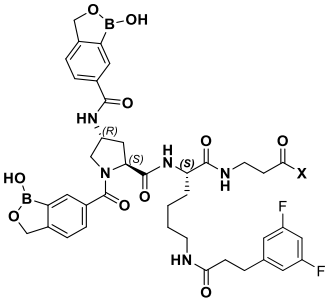
DSL-39



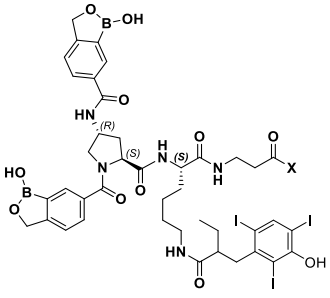
DSL-40



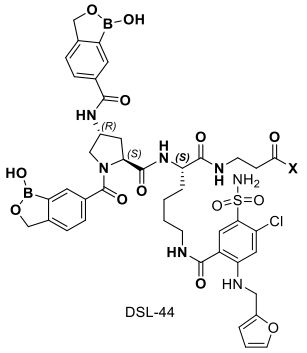
DSL-41



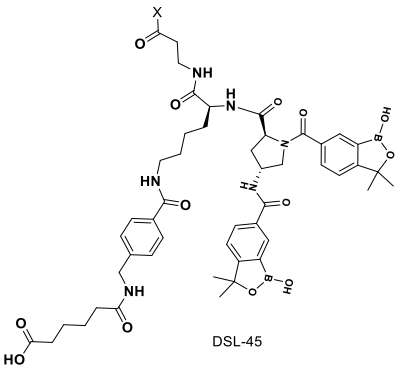
DSL-42



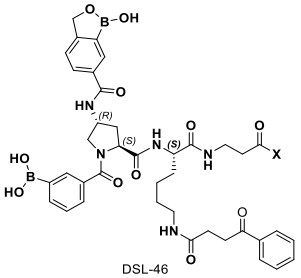
DSL-43



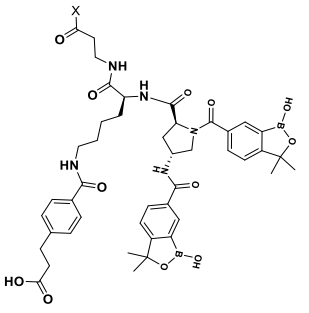
DSL-44



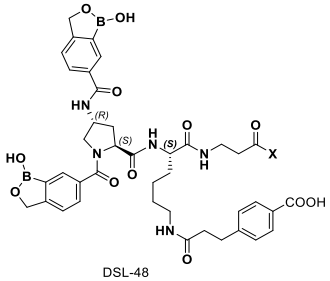
DSL-45



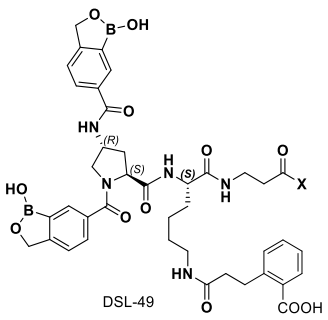
DSL-46

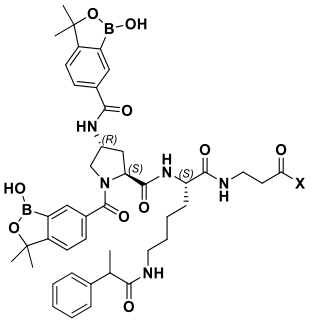


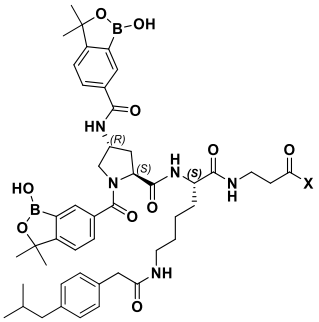
DSL-47

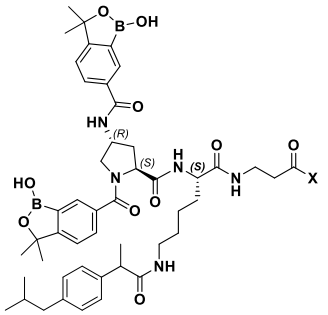


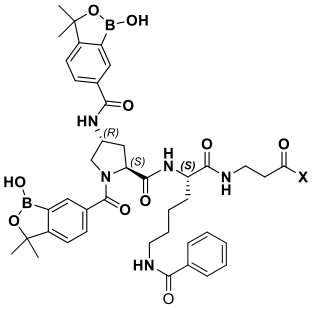
DSL-48

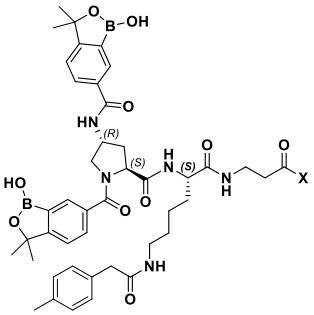

DSL-49

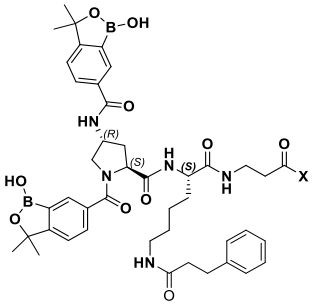

DSL-50

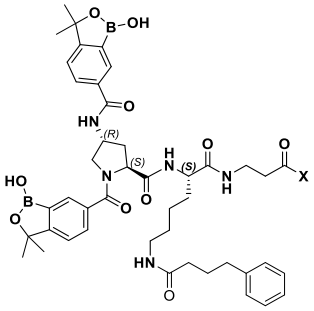

DSL-51

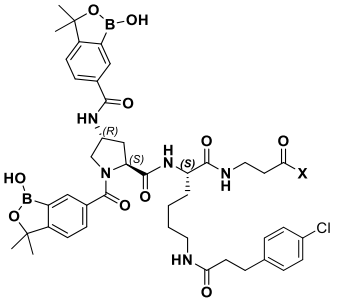

DSL-52

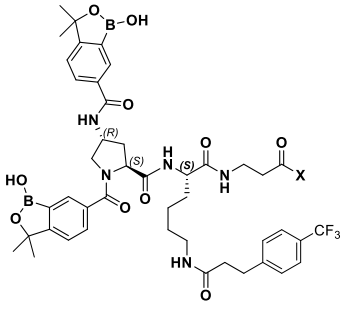

DSL-53

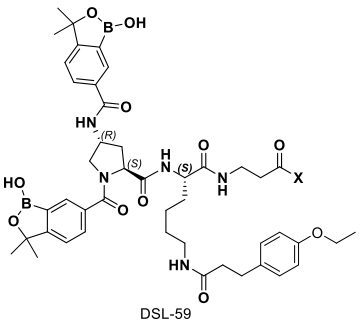

DSL-54

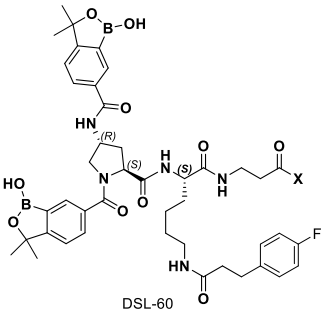

DSL-55

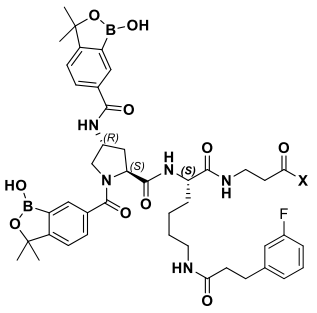

DSL-56


DSL-57

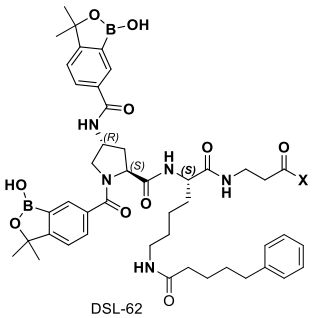

DSL-58


DSL-59

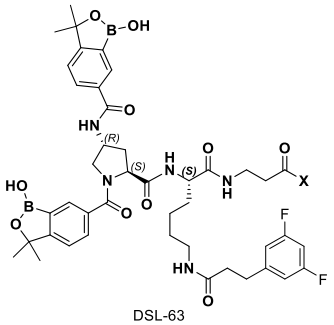

DSL-60



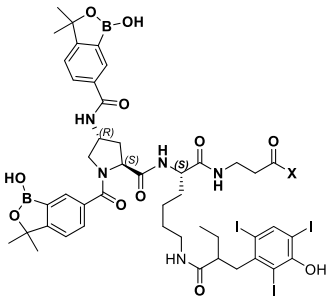
DSL-61



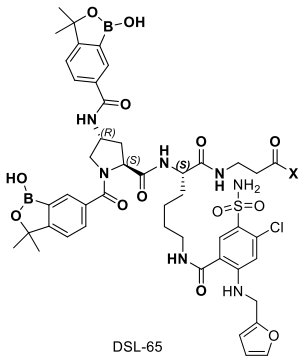
DSL-62



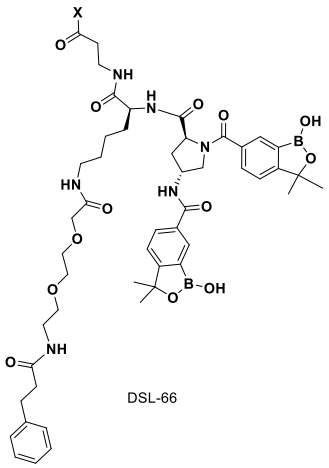
DSL-63



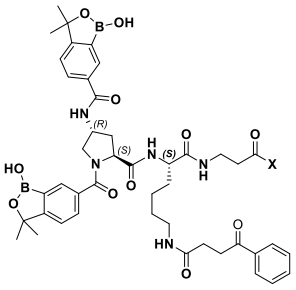
DSL-64



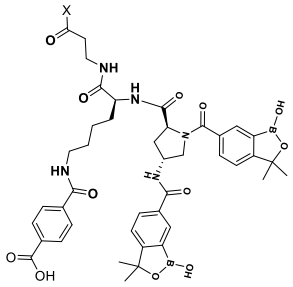
DSL-65



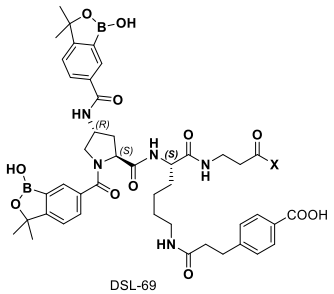
DSL-66



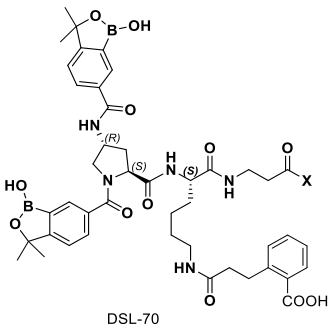
DSL-67



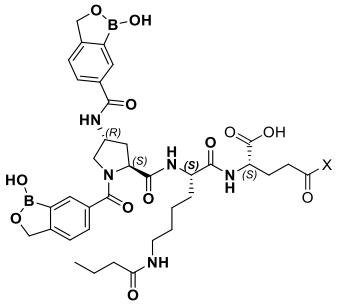
DSL-68



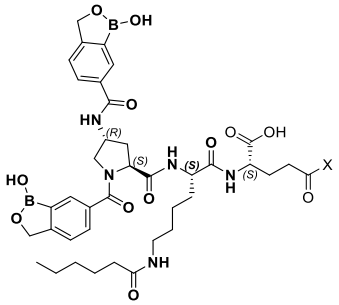
DSL-69



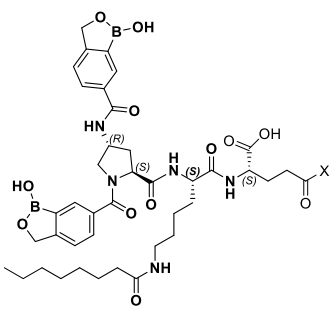
DSL-70



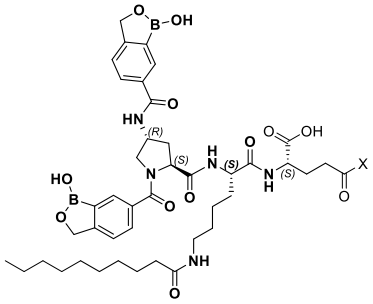
DSL-71



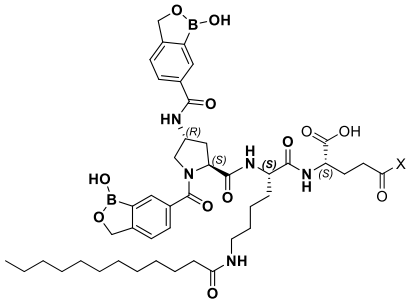
DSL-72



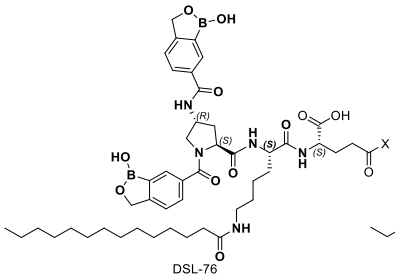
DSL-73



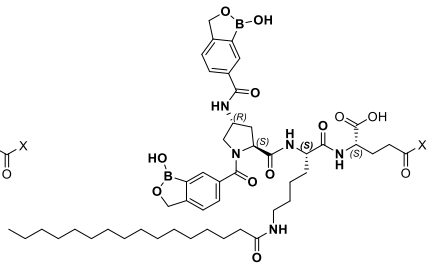
DSL-74



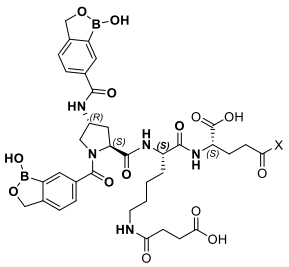
DSL-75



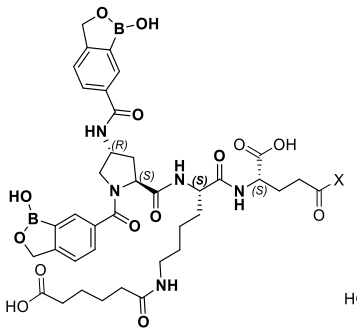
DSL-76



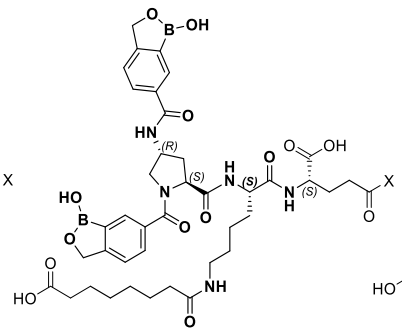
DSL-77



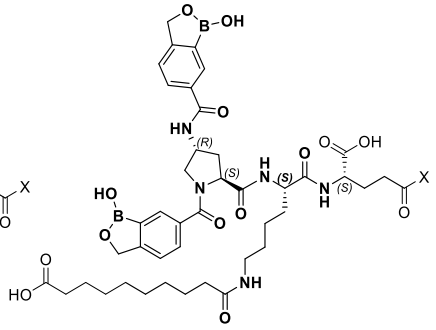
DSL-78



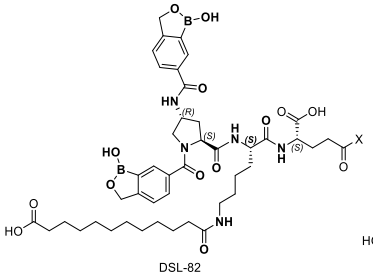
DSL-79



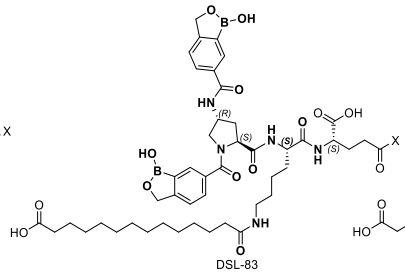
DSL-80



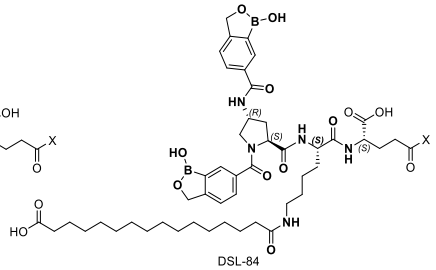
DSL-81



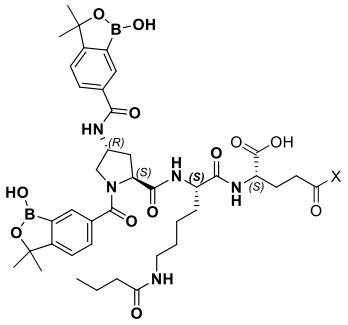
DSL-82



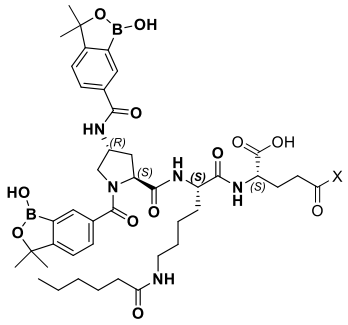
DSL-83



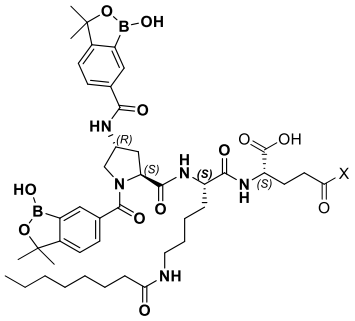
DSL-84



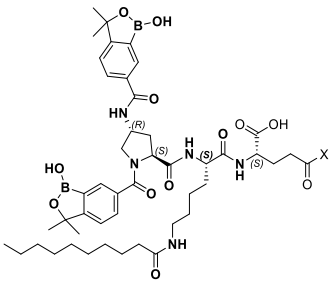
DSL-85



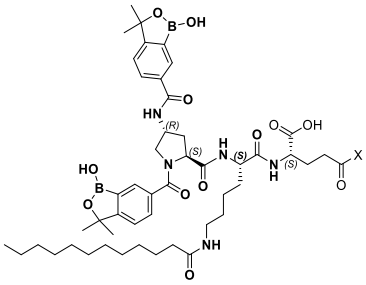
DSL-86



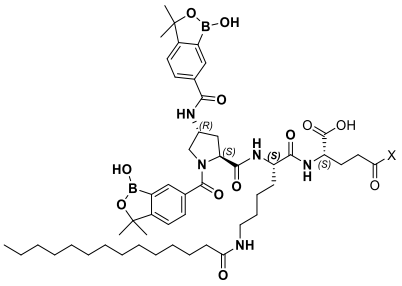
DSL-87



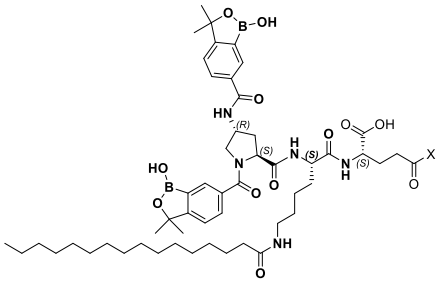
DSL-88



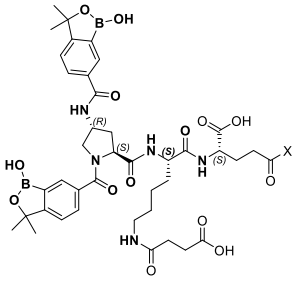
DSL-89



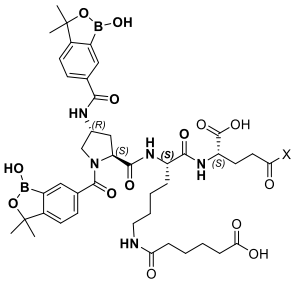
DSL-90



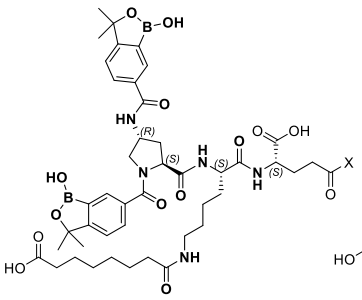
DSL-91



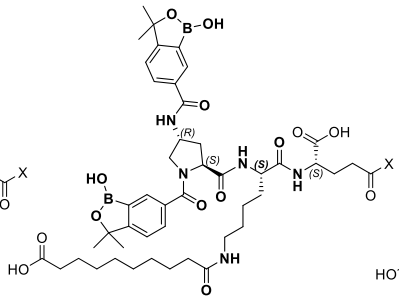
DSL-92



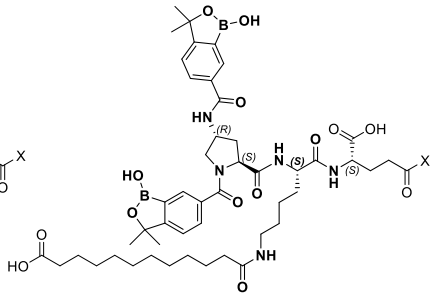
DSL-93



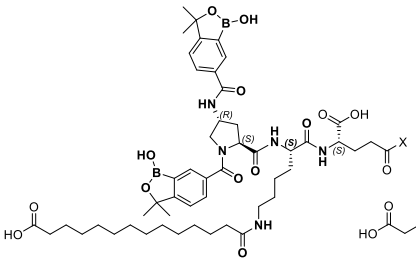
DSL-94



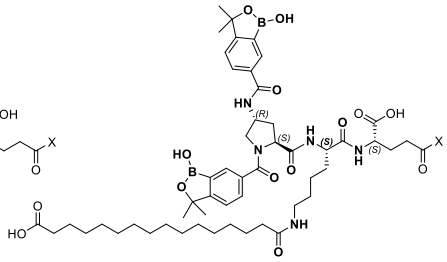
DSL-95



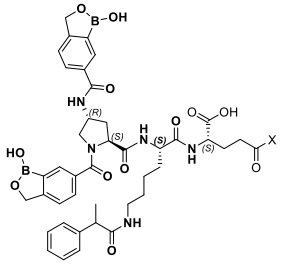
DSL-96



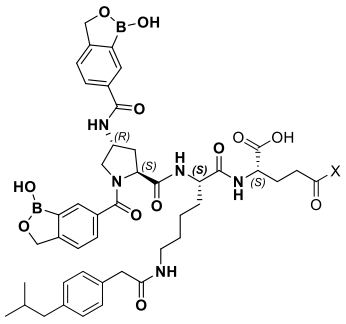
DSL-97



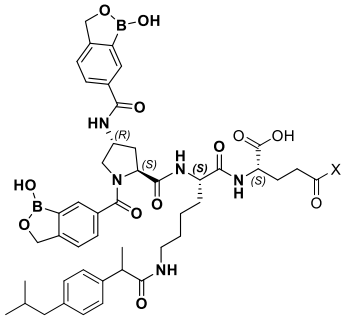
DSL-98



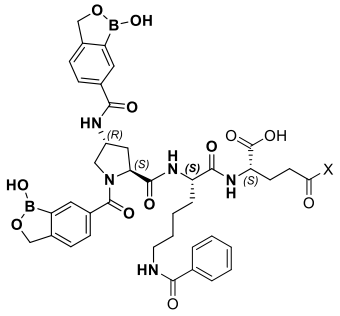
DSL-99



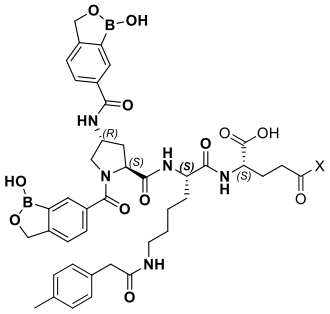
DSL-100



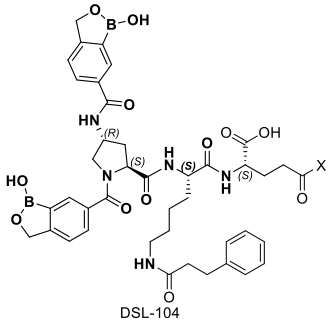
DSL-101



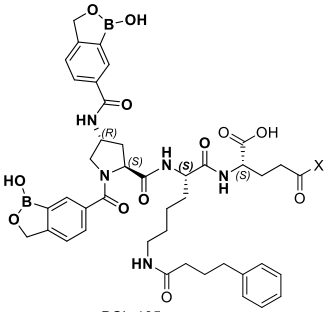
DSL102



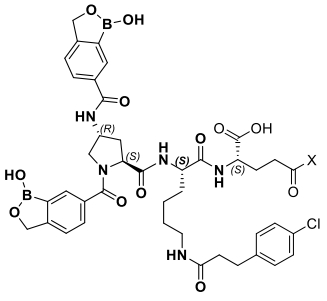
DSL-103



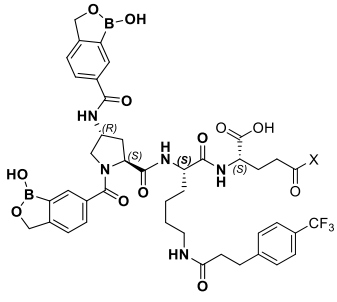
DSL-104



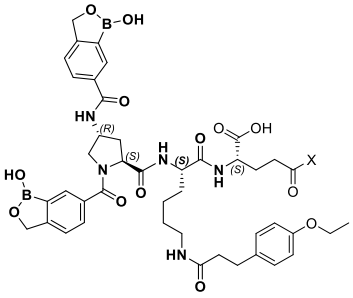
DSL-105



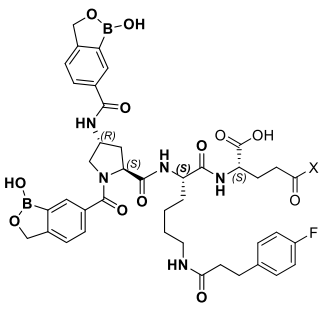
DSL-106



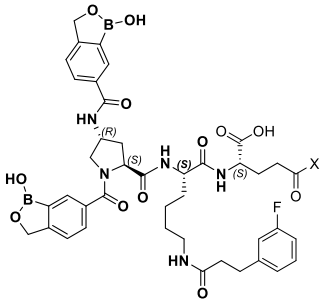
DSL-107



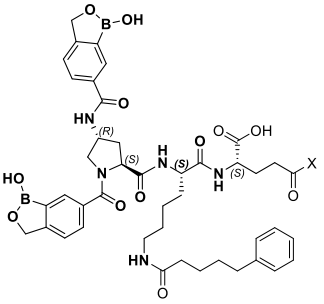
DSL-108



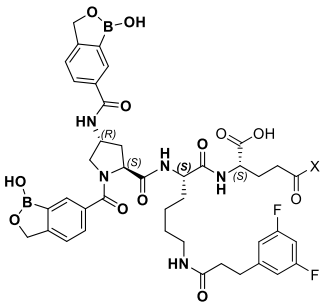
DSL-109



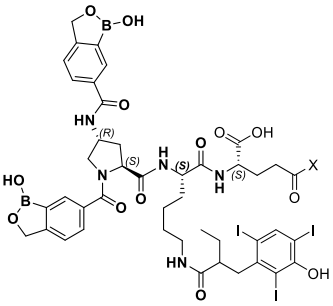
DSL-110



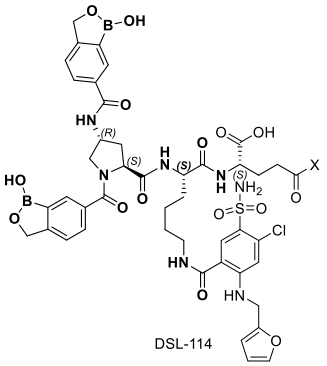
DSL-111



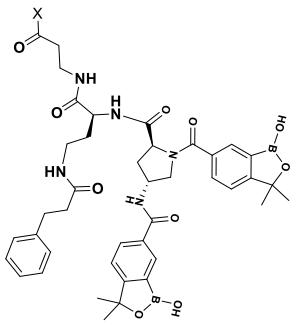
DSL-112



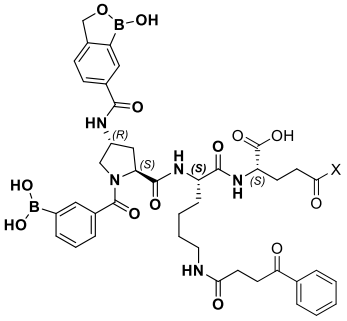
DSL-113



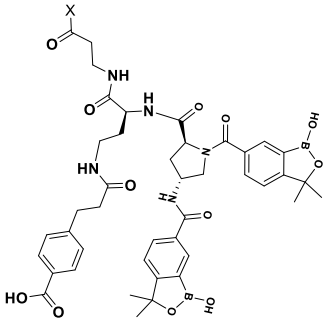
DSL-114



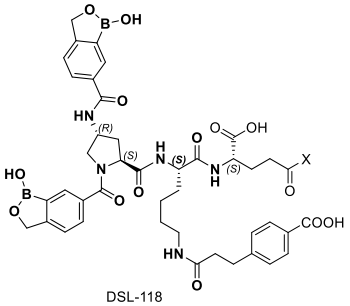
DSL-115



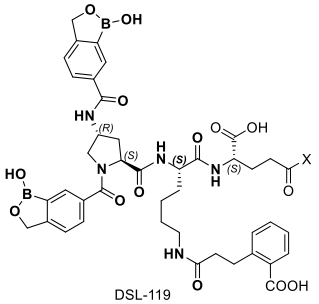
DSL-116



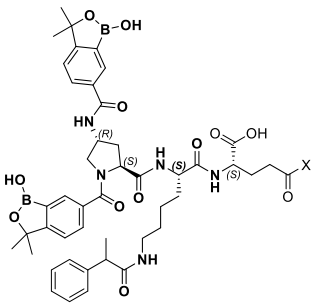
DSL-117



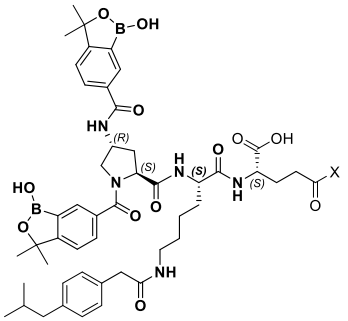
DSL-118



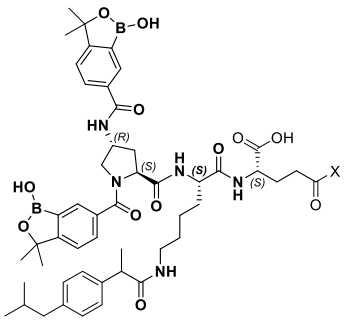
DSL-119



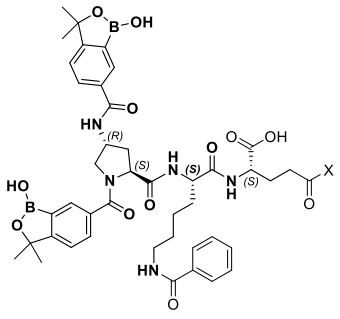
DSL-120



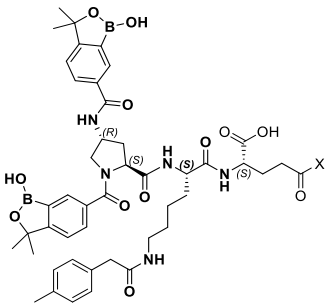
DSL-121



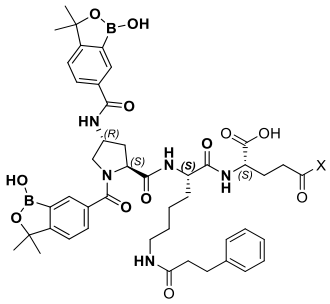
DSL-122



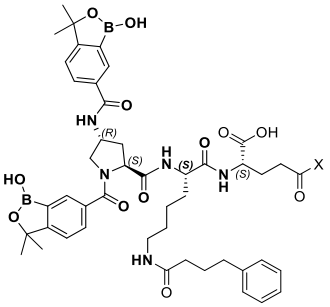
DSL-123



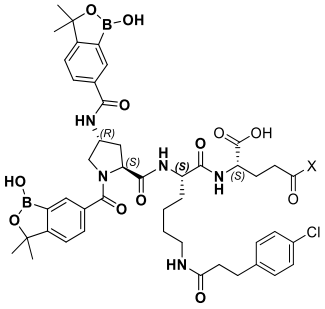
DSL-124



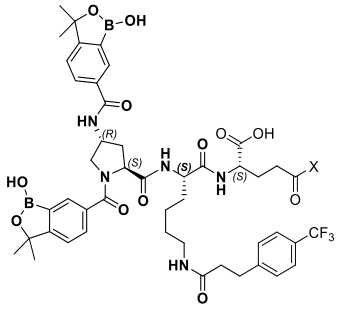
DSL-125



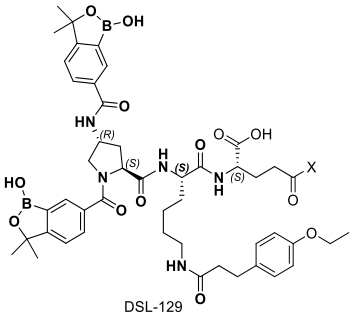
DSL-126



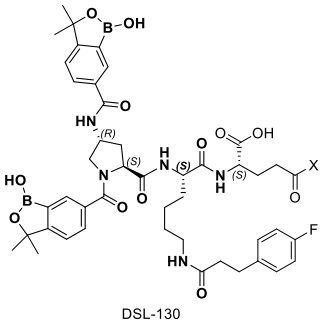
DSL-127



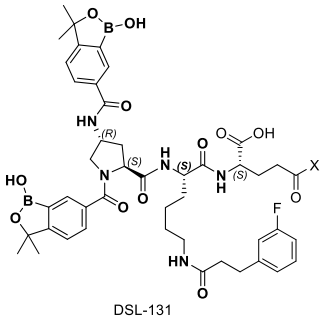
DSL-128



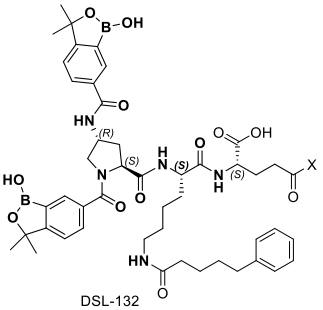
DSL-129



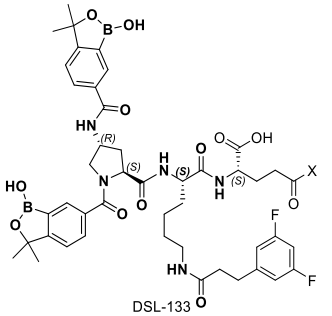
DSL-130



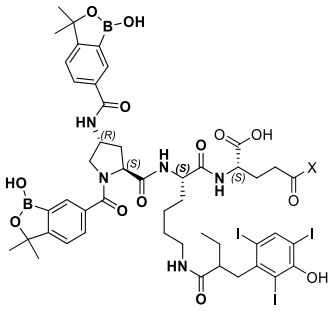
DSL-131



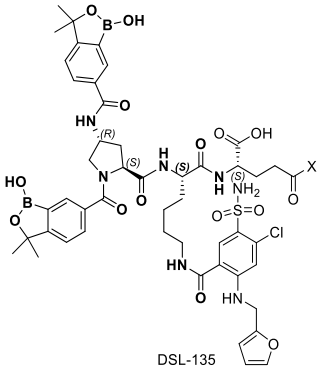
DSL-132



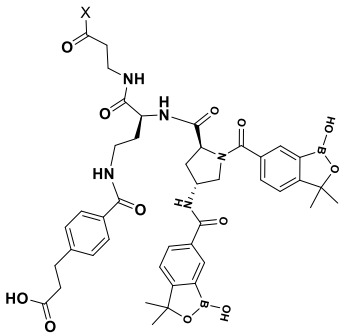
DSL-133



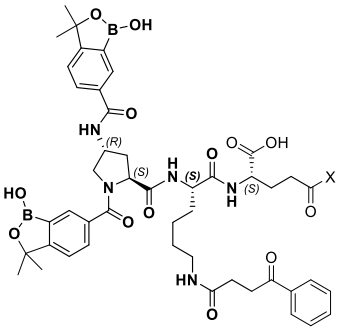
DSL-134



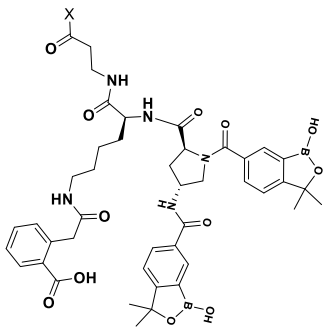
DSL-135



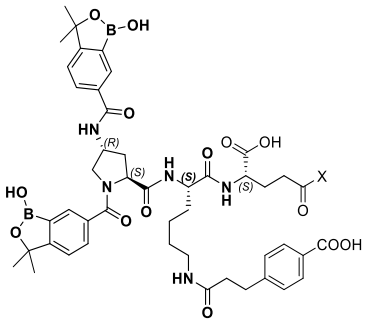
DSL-136



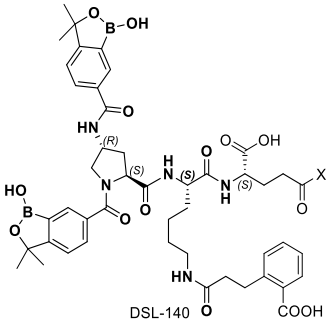
DSL-137



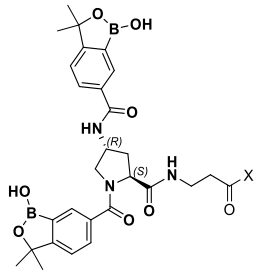
DSL-138



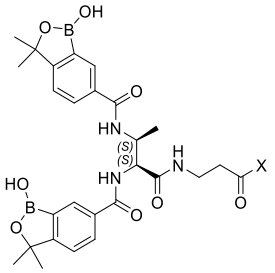
DSL-139



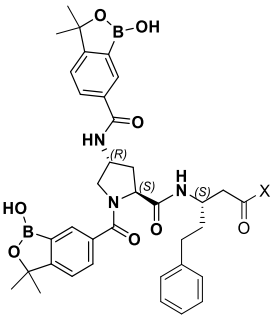
DSL-140



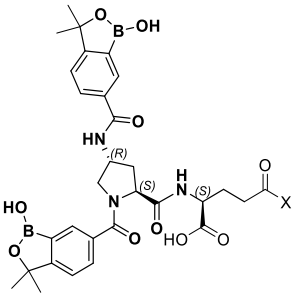
DSL-141



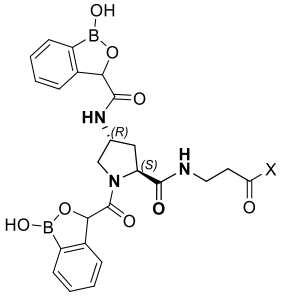
DSL-142



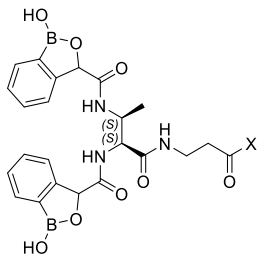
DSL-143



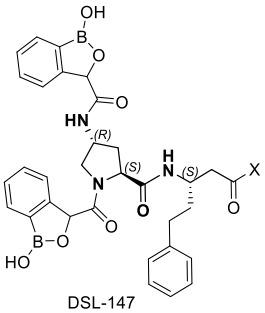
DSL-144



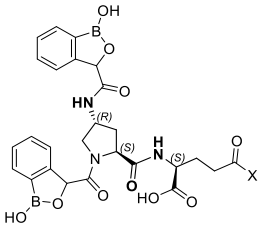
DSL-145



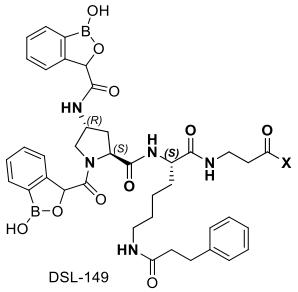
DSL-146



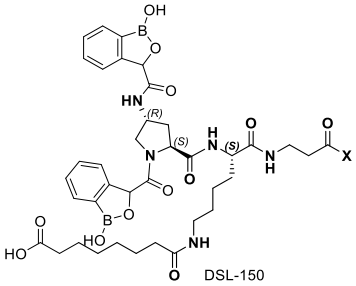
DSL-147



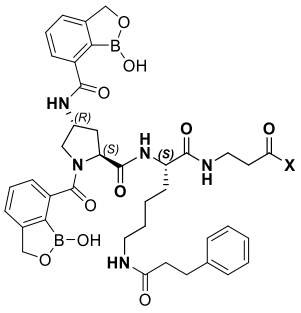
DSL-148



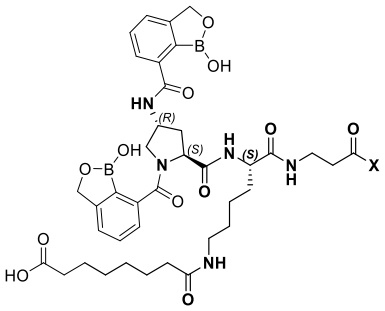
DSL-149



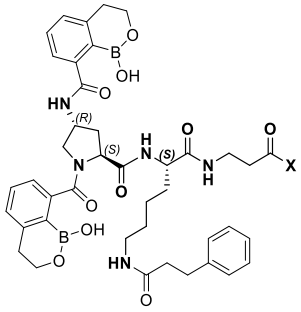
DSL-150



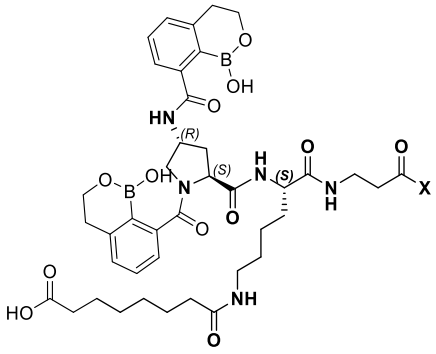
DSL-151



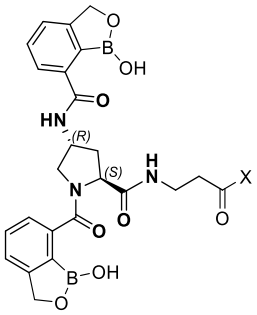
DSL-152



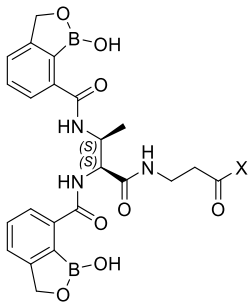
DSL-153



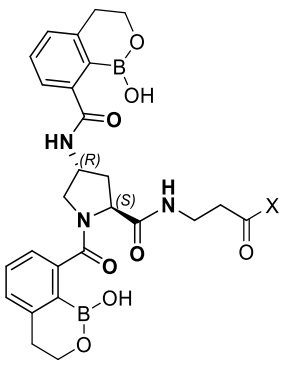
DSL-154



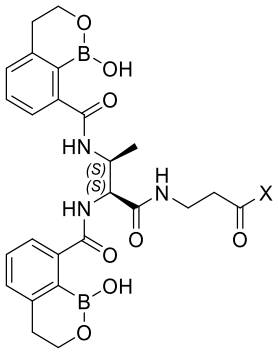
DSL-155



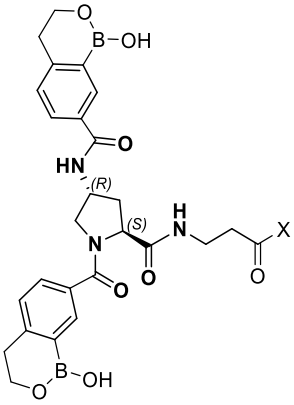
DSL-156



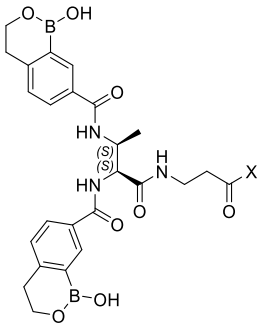
DSL-157



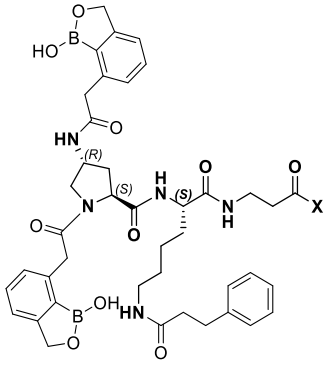
DSL-158



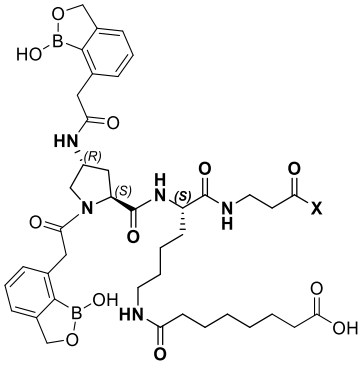
DSL-159



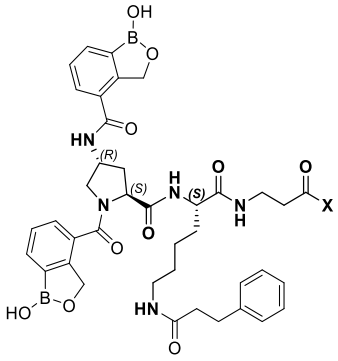
DSL-160



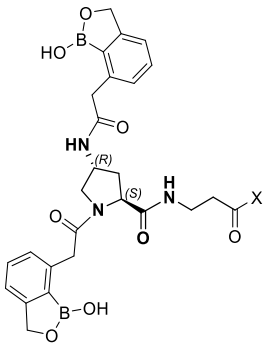
DSL-161



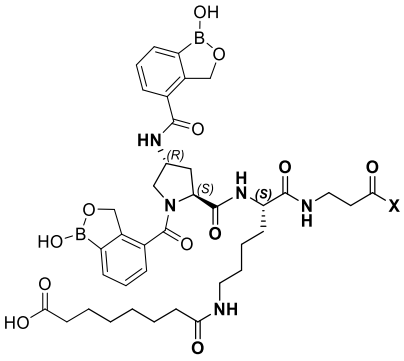
DSL-162



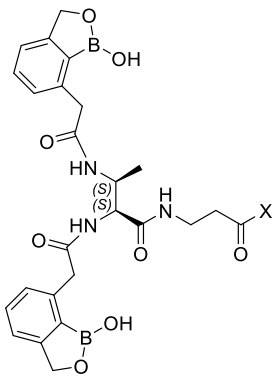
DSL-163



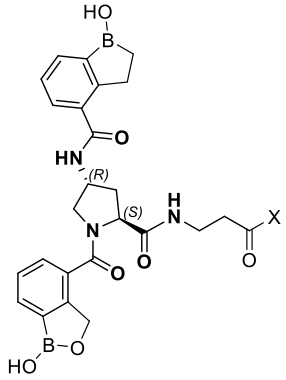
DSL-164



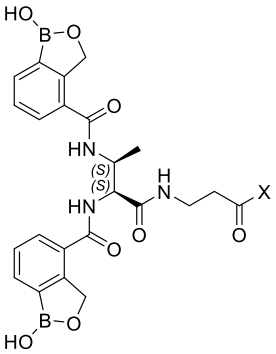
DSL-165



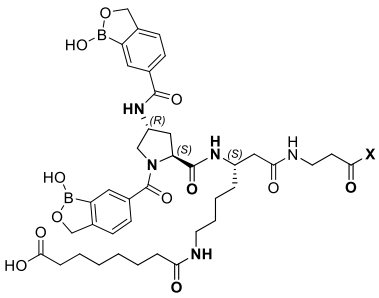
DSL-166



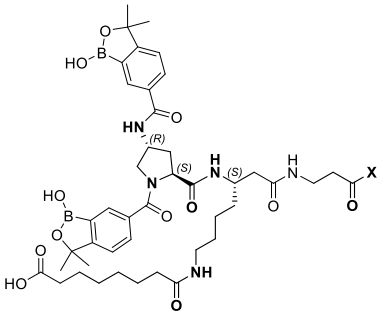
DSL-167



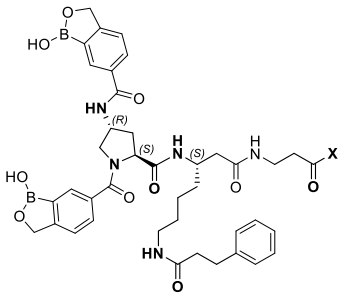
DSL-168



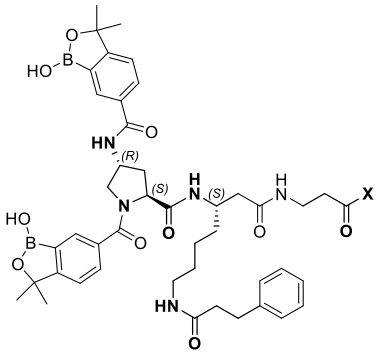
DSL-169



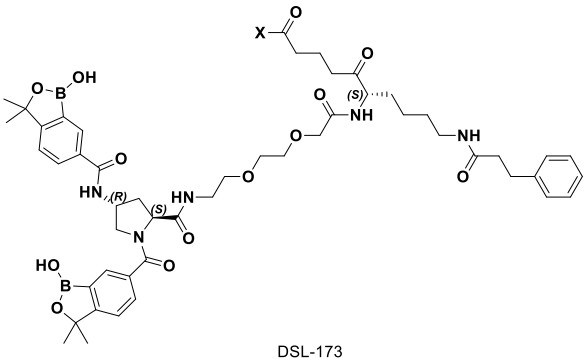
DSL-170



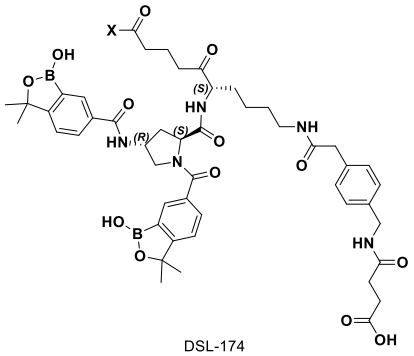
DSL-171



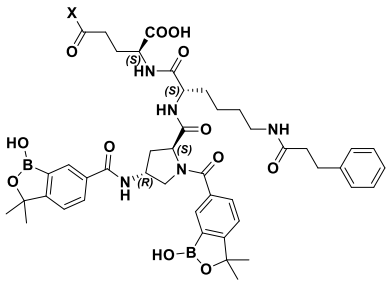
DSL-172 ,



DSL-173 ,



DSL-174 , y

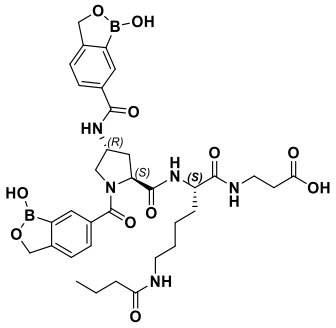


DSL-175 , o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de estos;

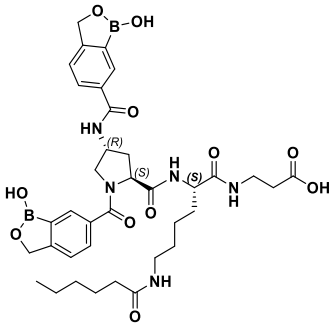
en donde X es un grupo saliente.

42. El compuesto de la reivindicación 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X se selecciona de N-oxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenoxi (TFP), pentafluorofenoxi (Pfp), OH, halógeno, maleimida alquil amino, maleimida amido polietilenglicol amino, y maleimida polietilenglicol amino.

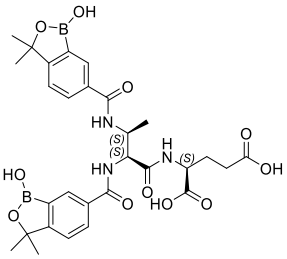
43. El compuesto de la modalidad 42, en donde el compuesto se selecciona de:



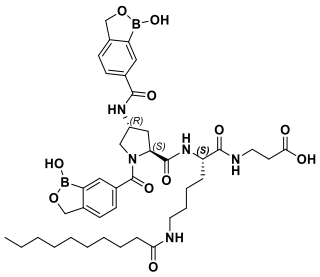
DSL-1A



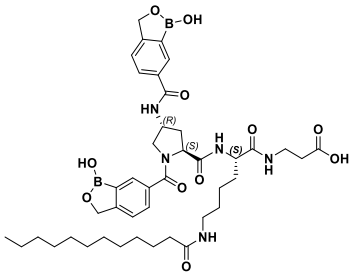
DSL-2A



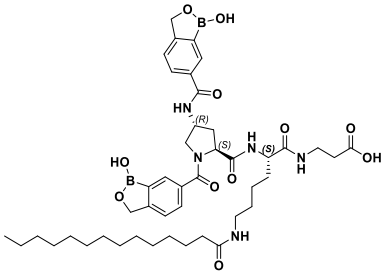
DSL-3A



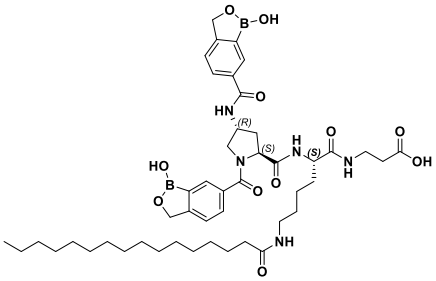
DSL-4A



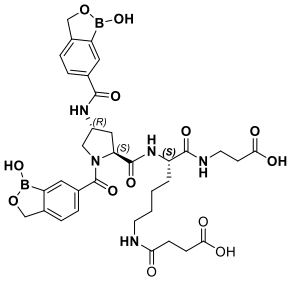
DSL-5A



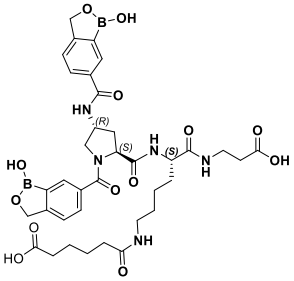
DSL-6A



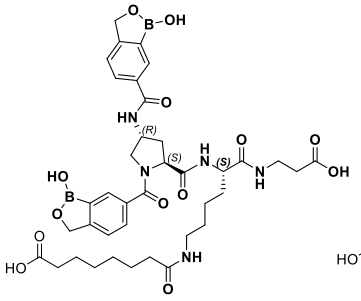
DSL-7A



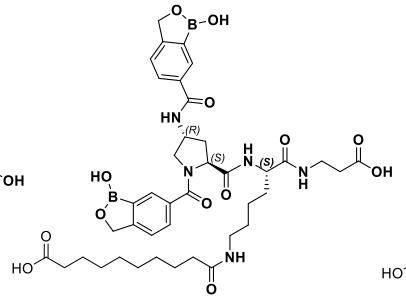
DSL-8A



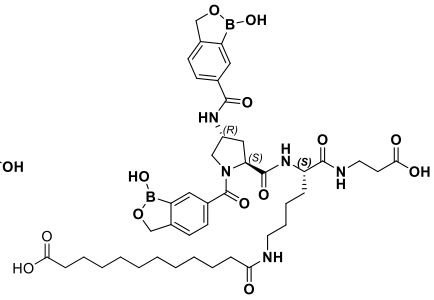
DSL-9A



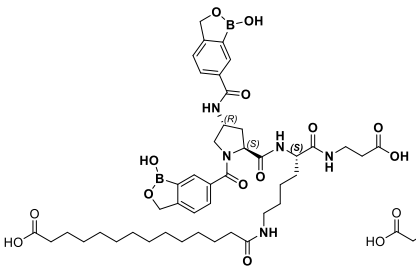
DSL-10A



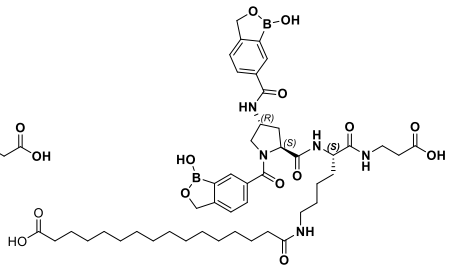
DSL-11A



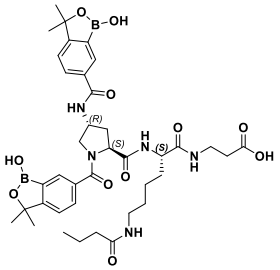
DSL-12A



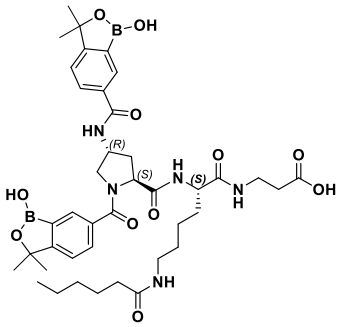
DSL-13A



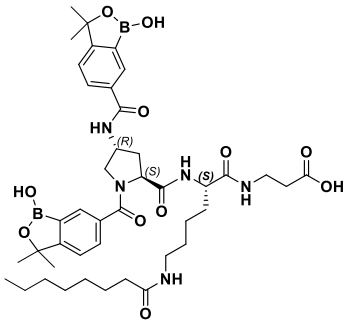
DSL-14A



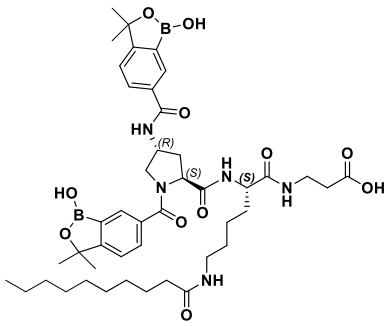
DSL-15A



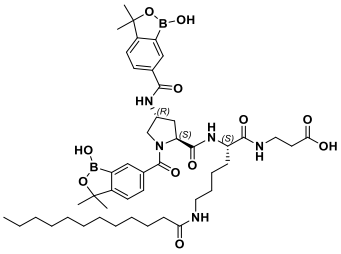
DSL-16A



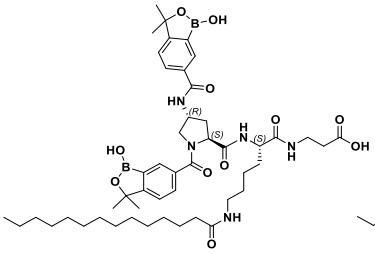
DSL-17A



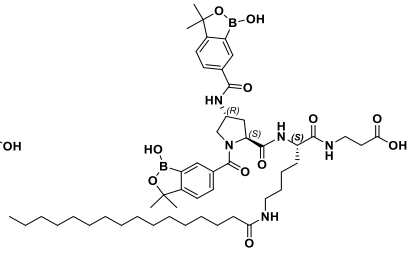
DSL-18A



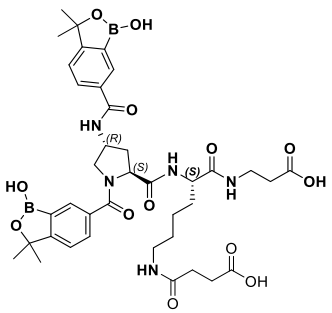
DSL-19A



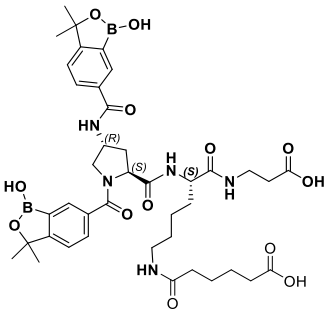
DSL-20A



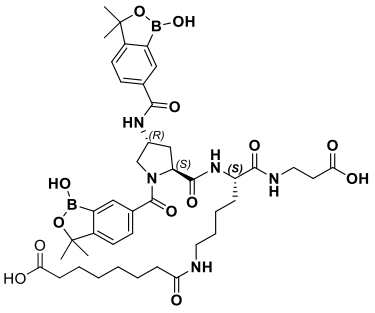
DSL-21A



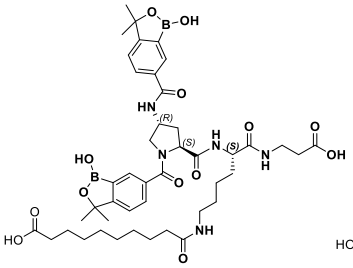
DSL-22A



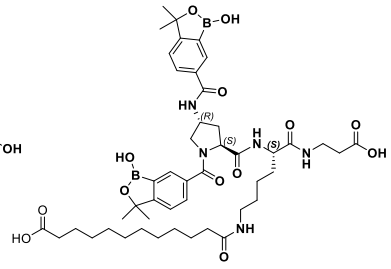
DSL-23A



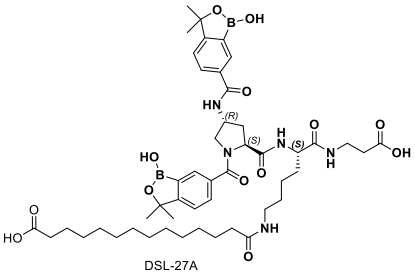
DSL-24A



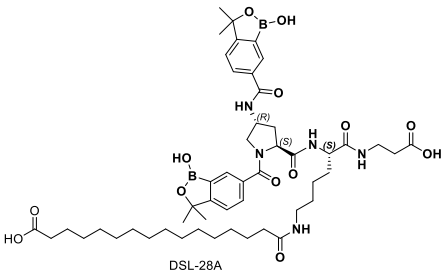
DSL-25A



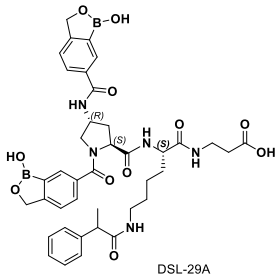
DSL-26A



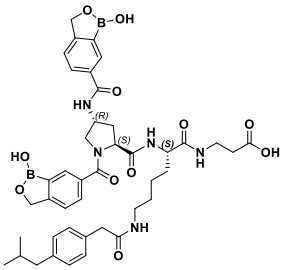
DSL-27A



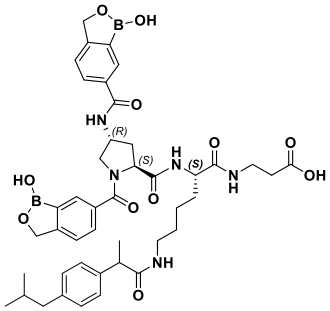
DSL-28A



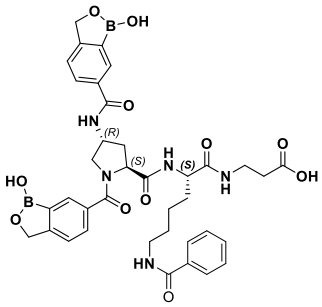
DSL-29A



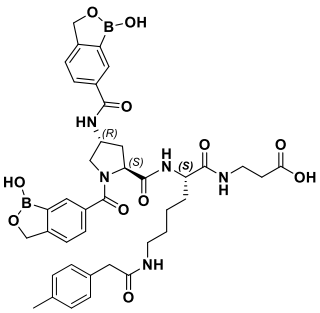
DSL-30A



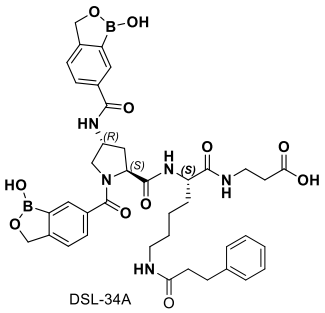
DSL-31A



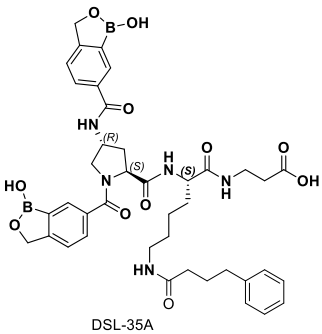
DSL-32A



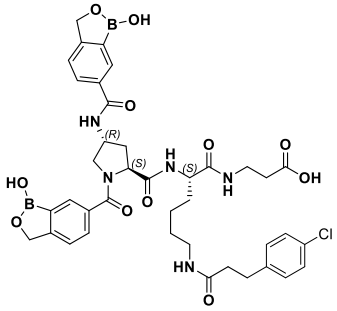
DSL-33A



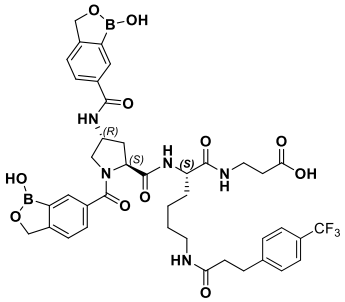
DSL-34A



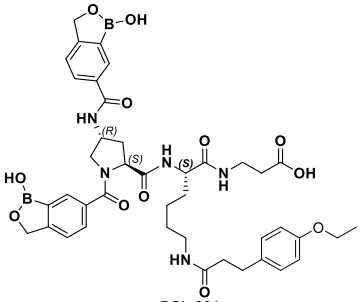
DSL-35A



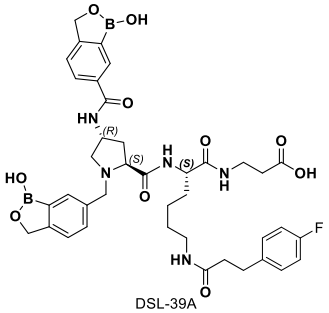
DSL-36A



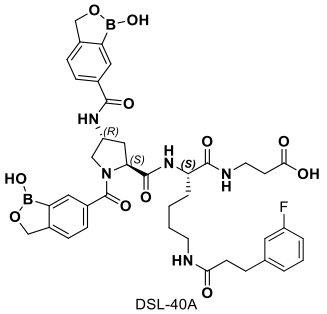
DSL-37A



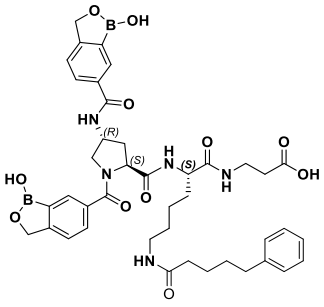
DSL-38A



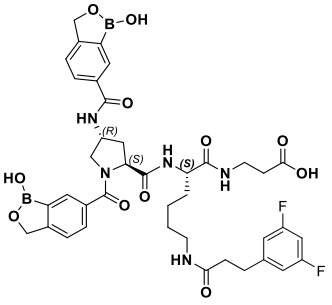
DSL-39A



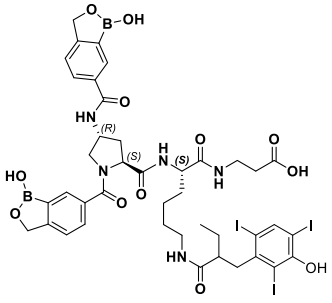
DSL-40A



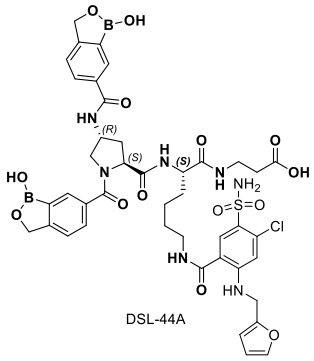
DSL-41A



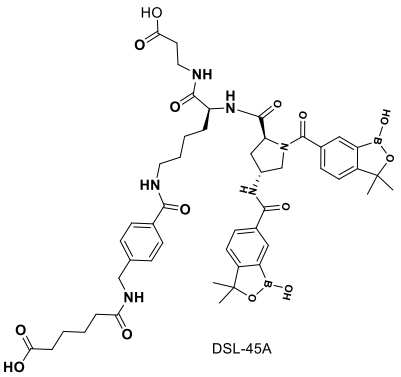
DSL-42A



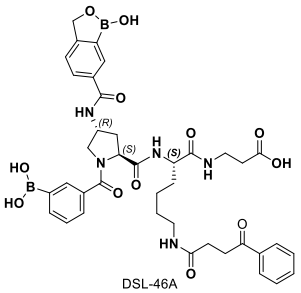
DSL-43A



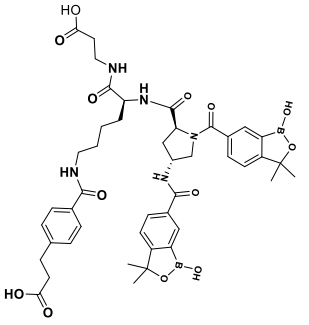
DSL-44A



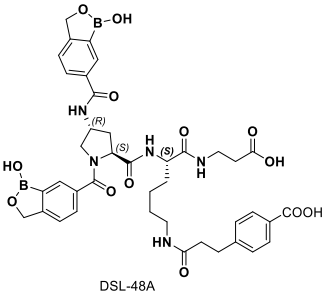
DSL-45A



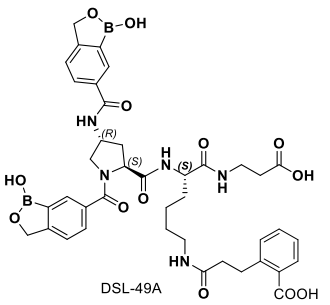
DSL-46A



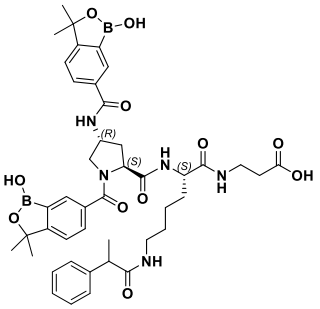
DSL-47A



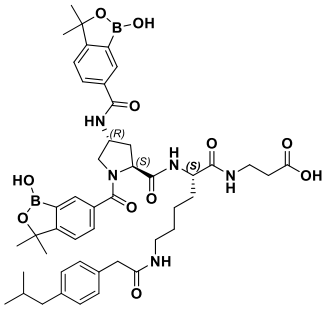
DSL-48A



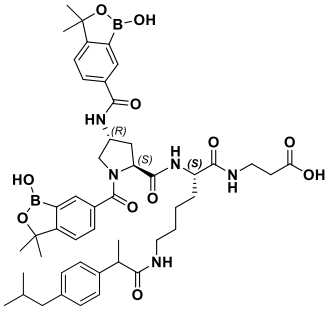
DSL-49A



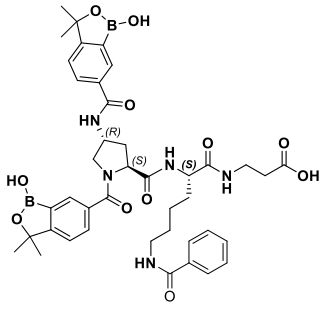
DSL-50A



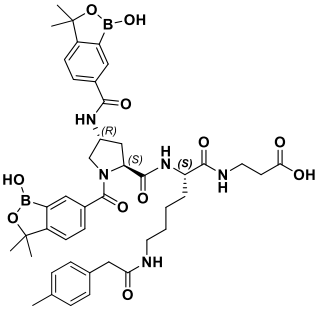
DSL-51A



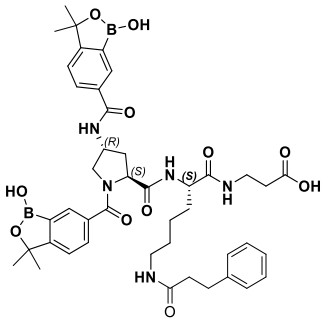
DSL-52A



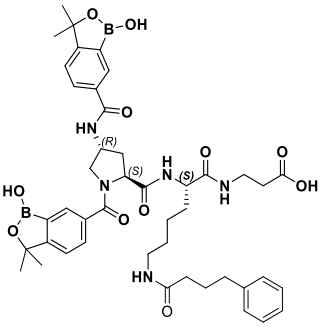
DSL-53A



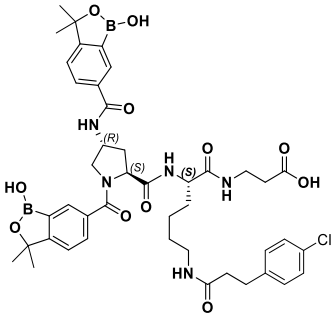
DSL-54A



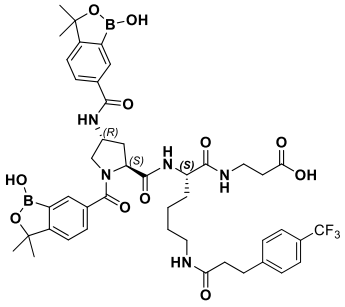
DSL-55A



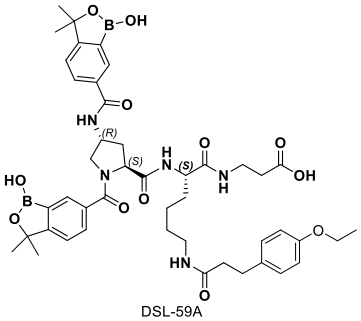
DSL-56A



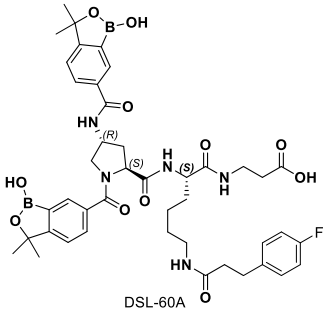
DSL-57A



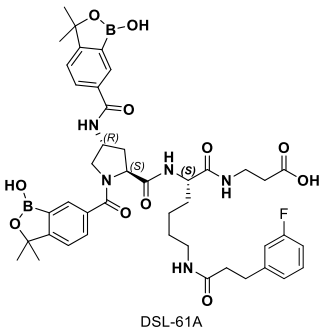
DSL-58A



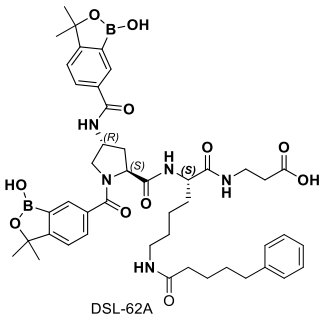
DSL-59A



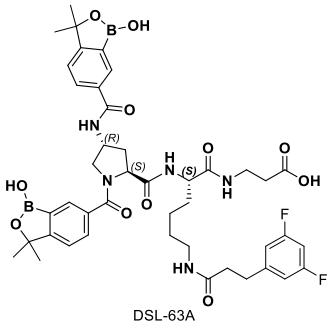
DSL-60A



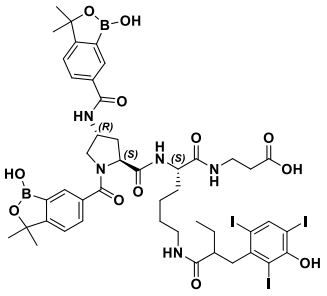
DSL-61A



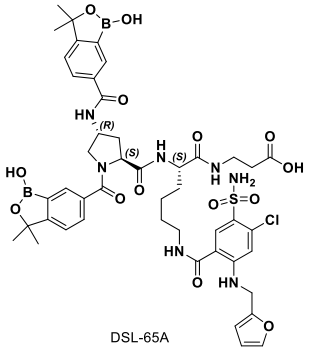
DSL-62A



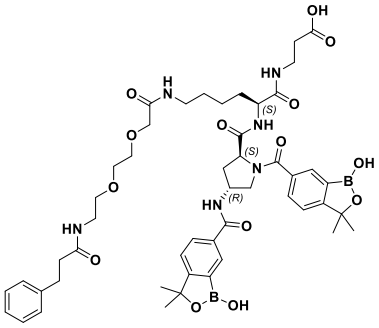
DSL-63A



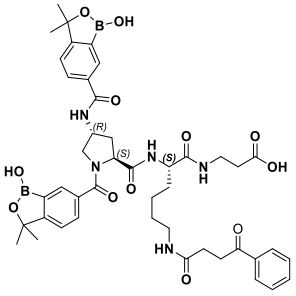
DSL-64A



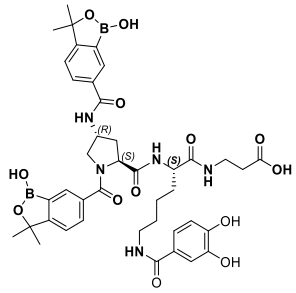
DSL-65A



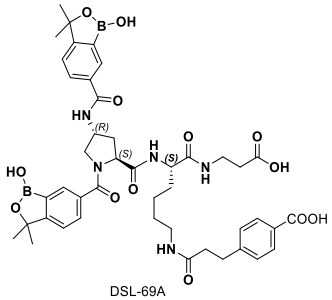
DSL-66A



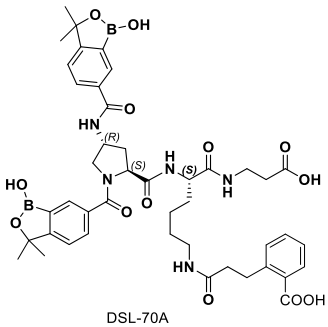
DSL-67A



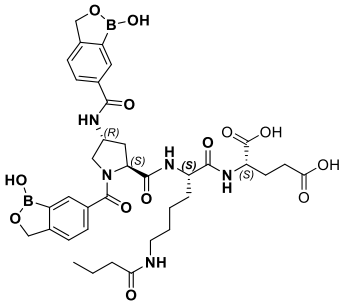
DSL-68A



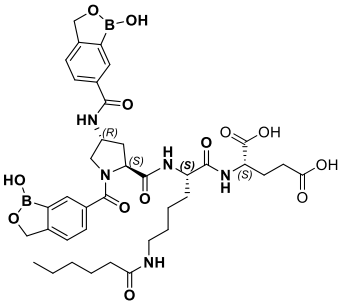
DSL-69A



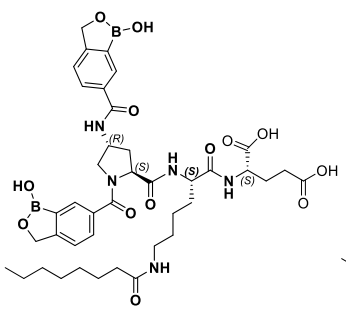
DSL-70A



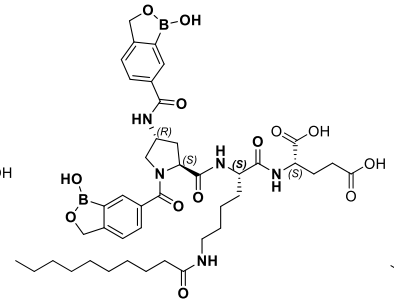
DSL-71A



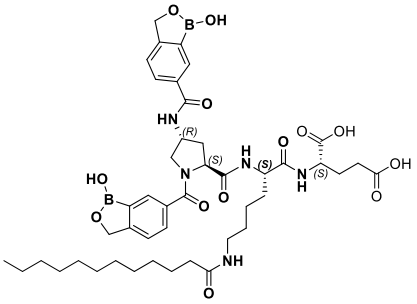
DSL-72A



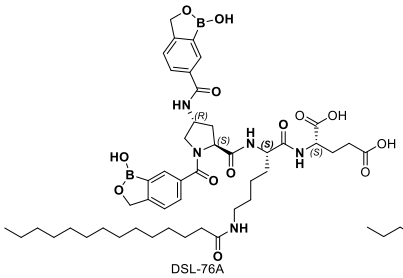
DSL-73A



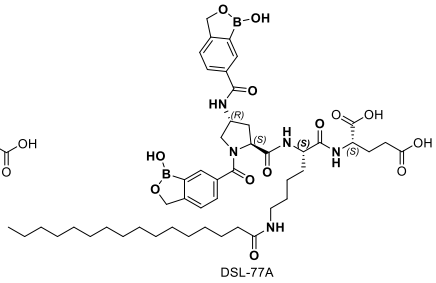
DSL-74A



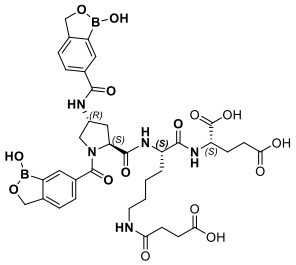
DSL-75A



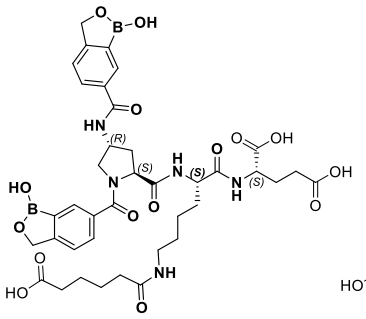
DSL-76A



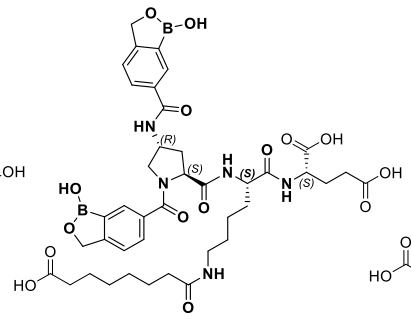
DSL-77A



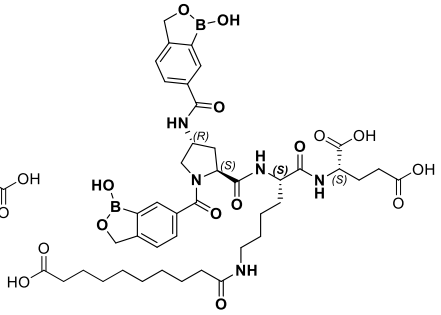
DSL-78A



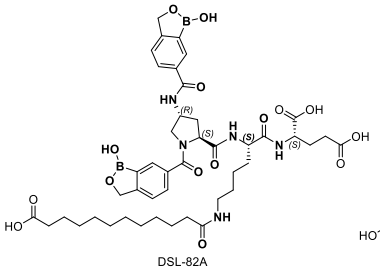
DSL-79A



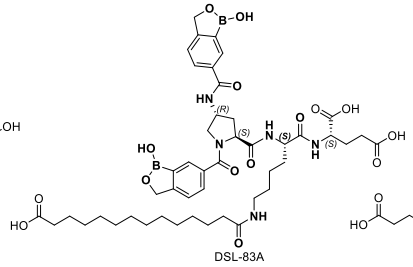
DSL-80A



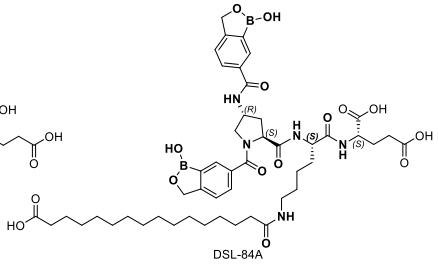
DSL-81A



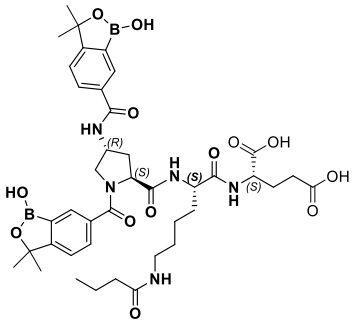
DSL-82A



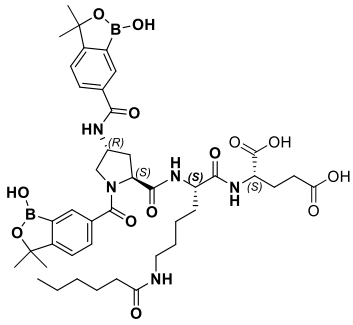
DSL-83A



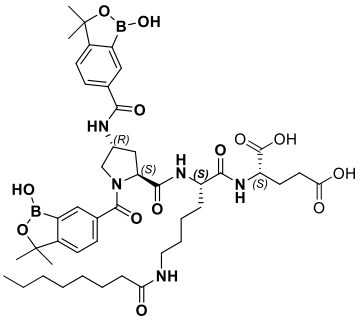
DSL-84A



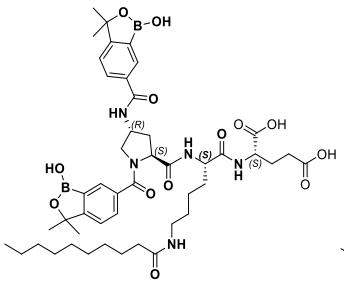
DSL-85A



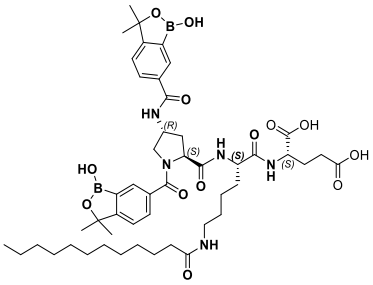
DSL-86A



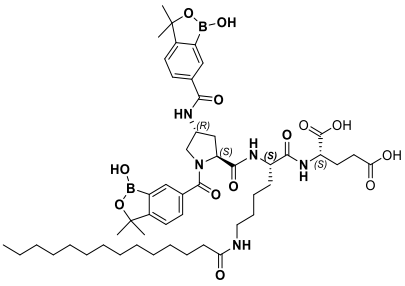
DSL-87A



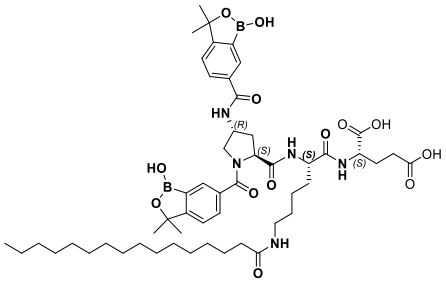
DSL-88A



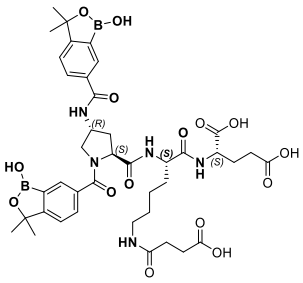
DSL-89A



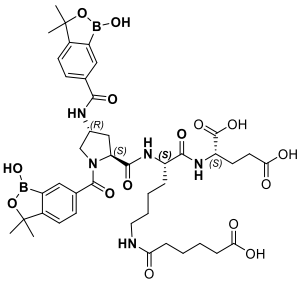
DSL-90A



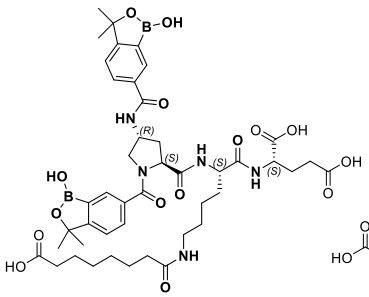
DSL-91A



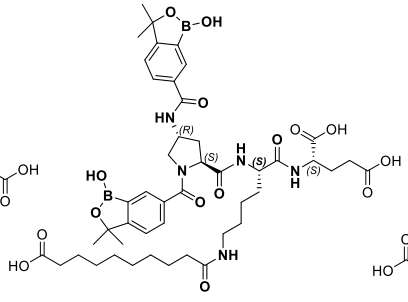
DSL-92A



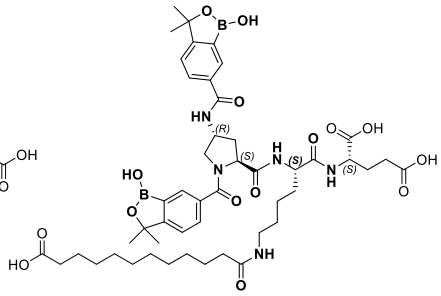
DSL-93A



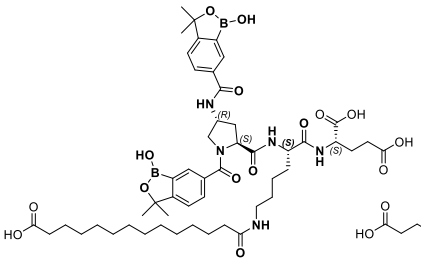
DSL-94A



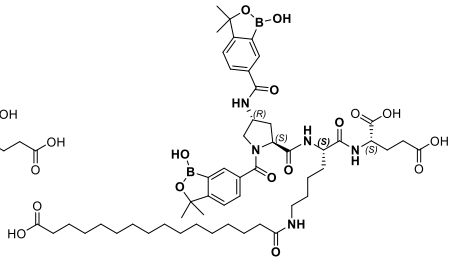
DSL-95A



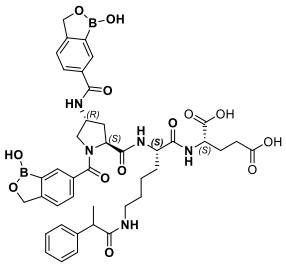
DSL-96A



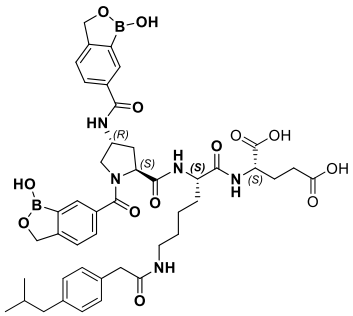
DSL-97A



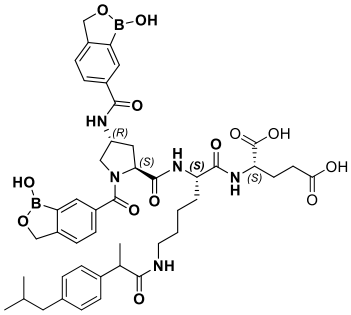
DSL-98A



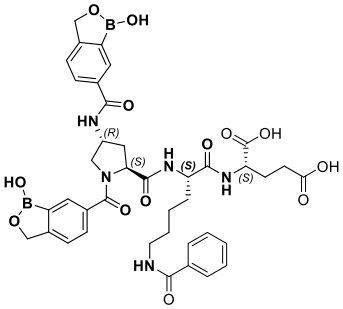
DSL-99A



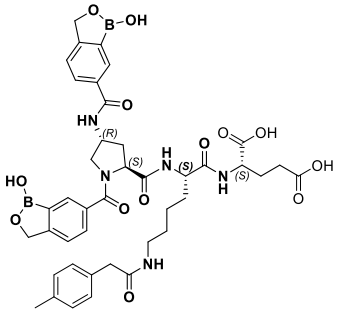
DSL-100A



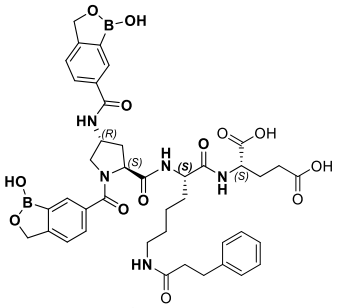
DSL-101A



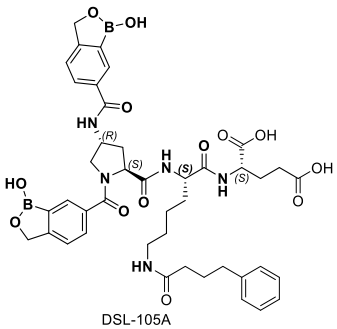
DSL102A



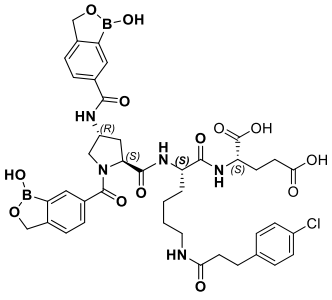
DSL-103A



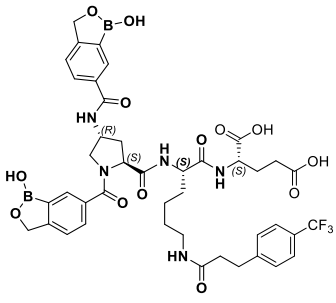
DSL-104A



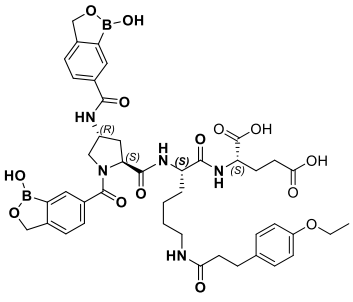
DSL-105A



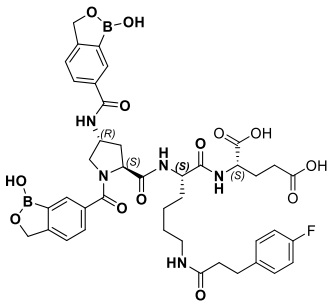
DSL-106A



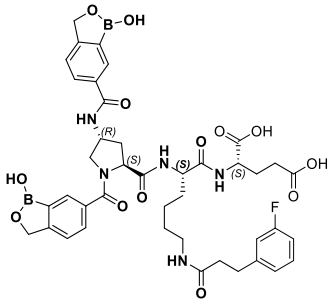
DSL-107A



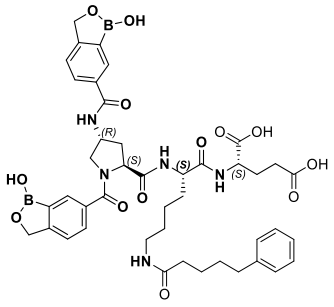
DSL-108A



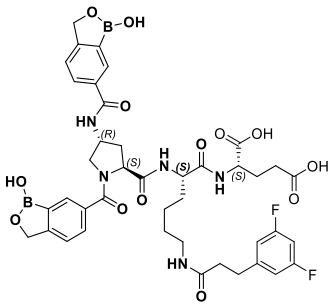
DSL-109A



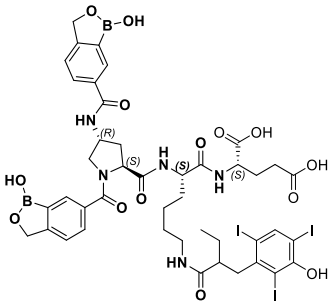
DSL-110A



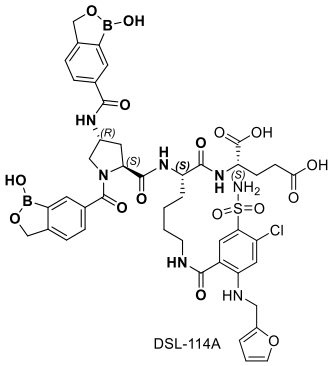
DSL-111A



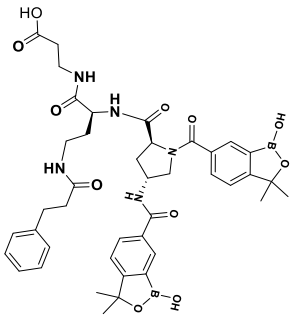
DSL-112A



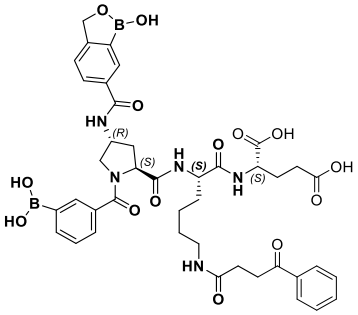
DSL-113A



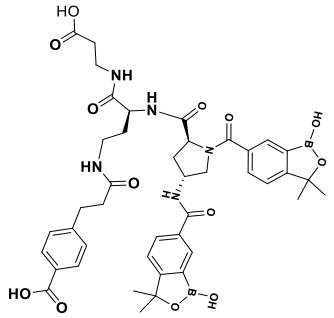
DSL-114A



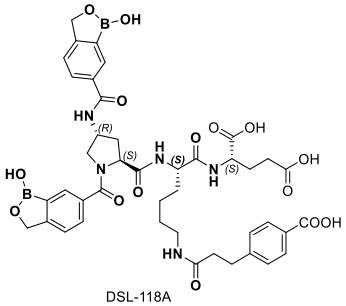
DSL-115A



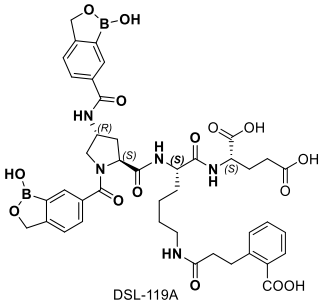
DSL-116A



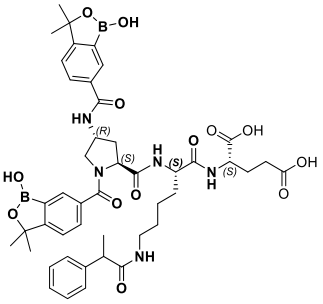
DSL-117A



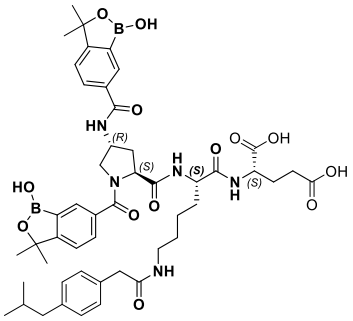
DSL-118A



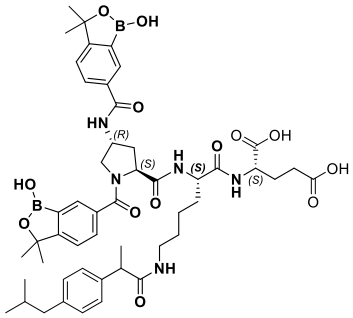
DSL-119A



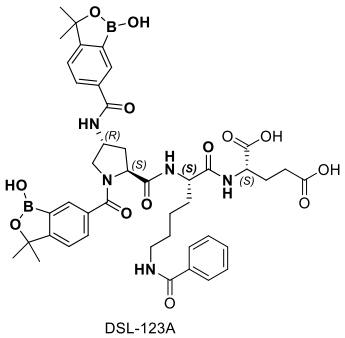
DSL-120A



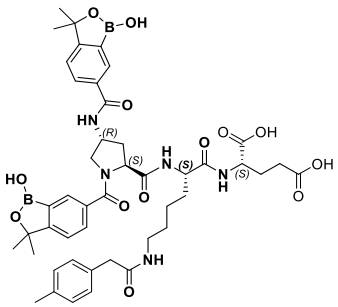
DSL-121A



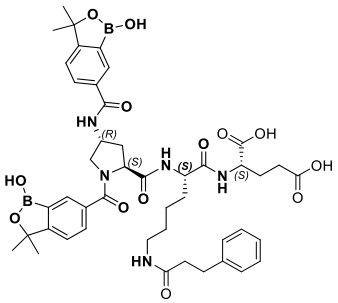
DSL-122A



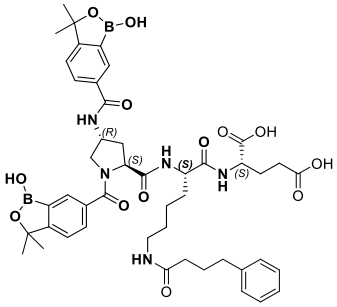
DSL-123A



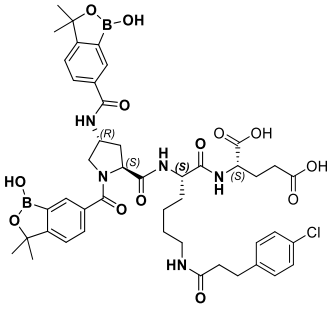
DSL-124A



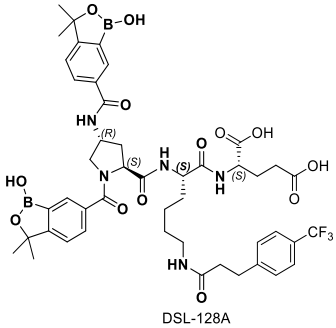
DSL-125A



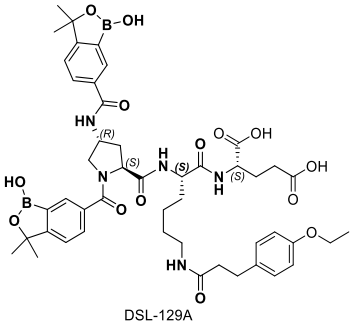
DSL-126A



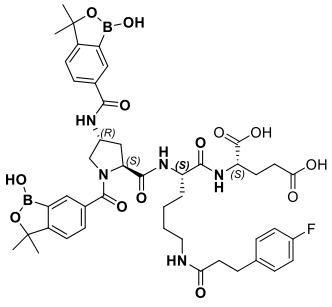
DSL-127A



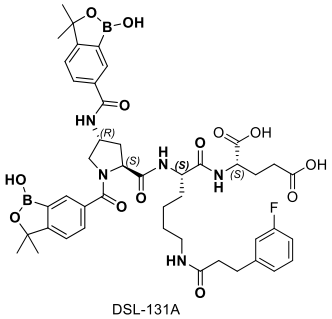
DSL-128A



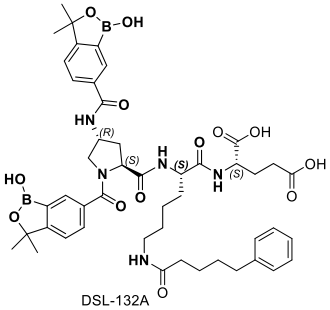
DSL-129A



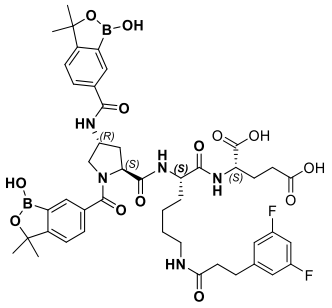
DSL-130A



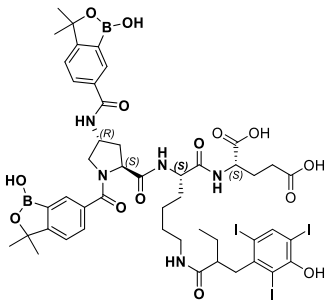
DSL-131A



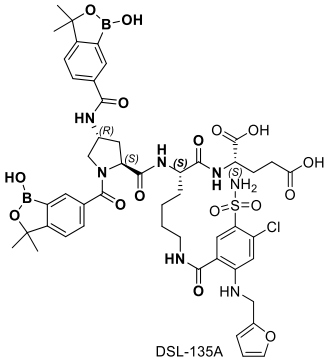
DSL-132A



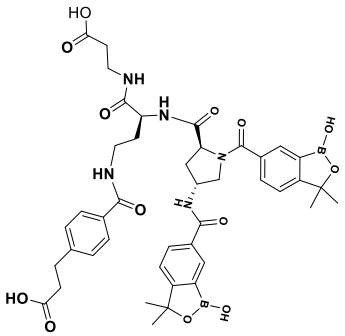
DSL-133A



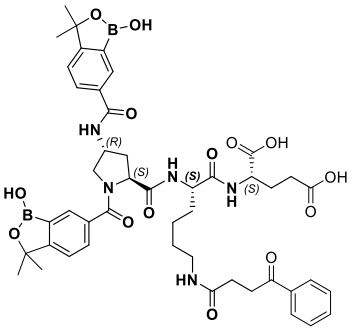
DSL-134A



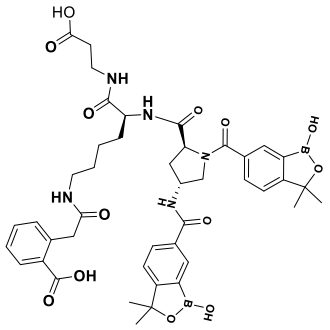
DSL-135A



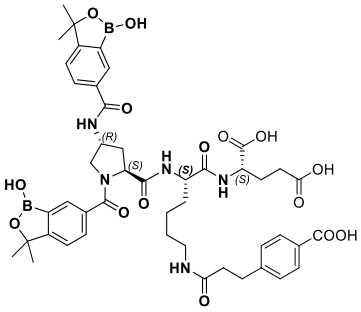
DSL-136A



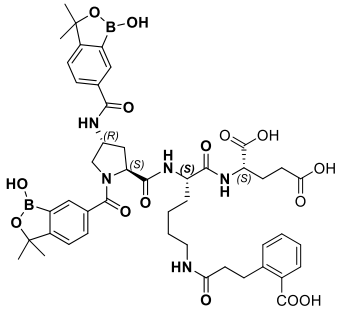
DSL-137A



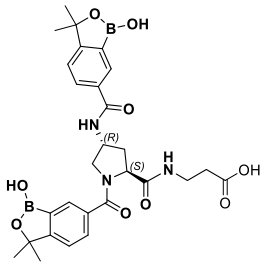
DSL-138A



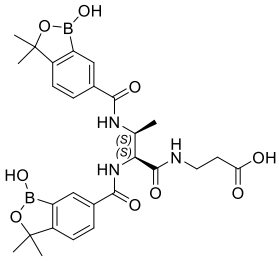
DSL-139A



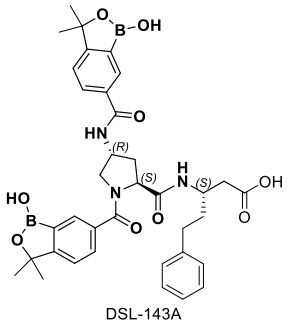
DSL-140A



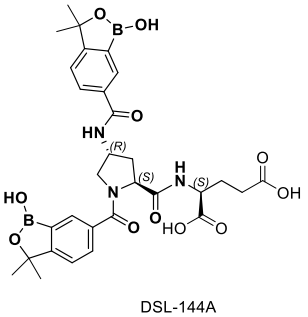
DSL-141A



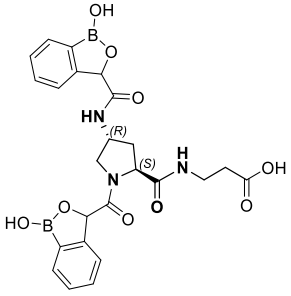
DSL-142A



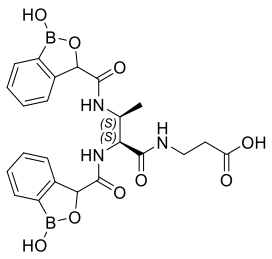
DSL-143A



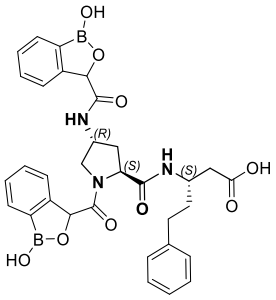
DSL-144A



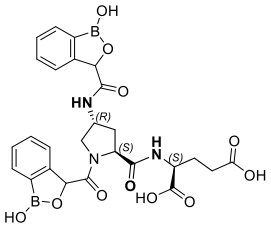
DSL-145A



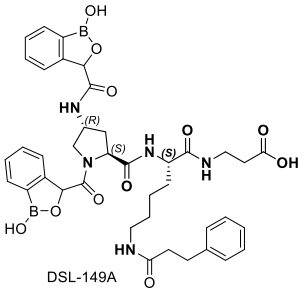
DSL-146A



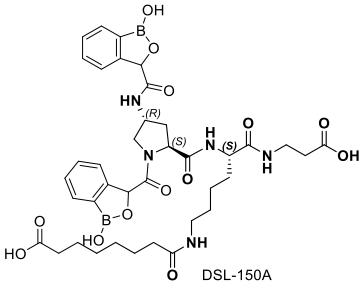
DSL-147A



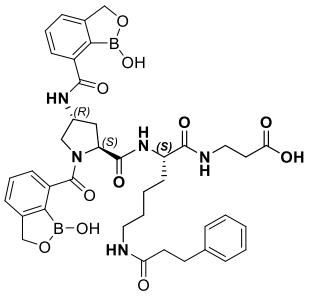
DSL-148A



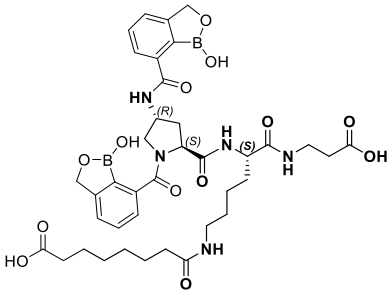
DSL-149A



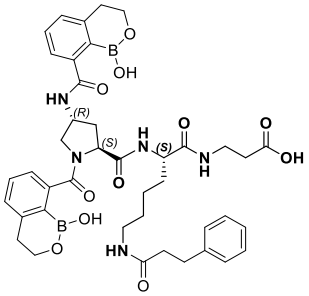
DSL-150A



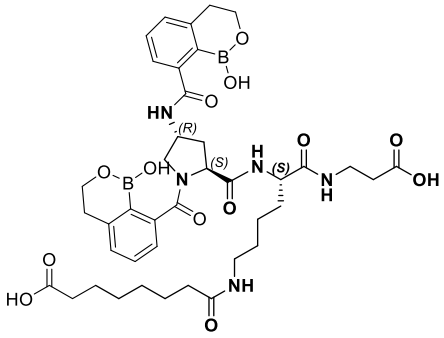
DSL-151A



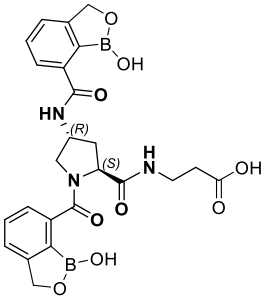
DSL-152A



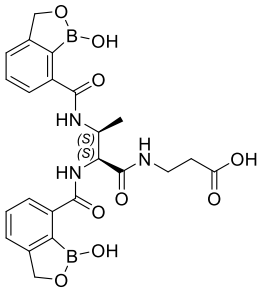
DSL-153A



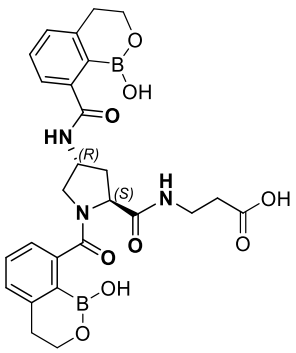
DSL-154A



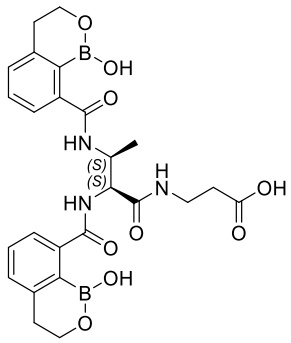
DSL-155A



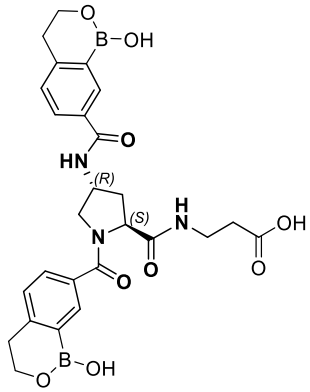
DSL-156A



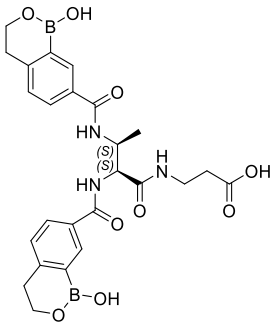
DSL-157A



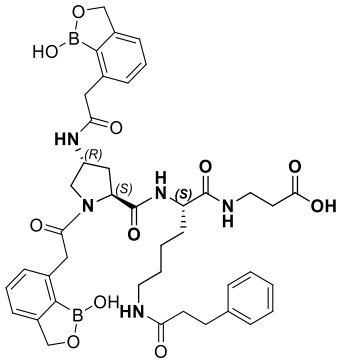
DSL-158A



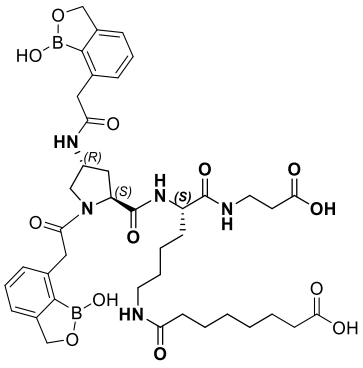
DSL-159A



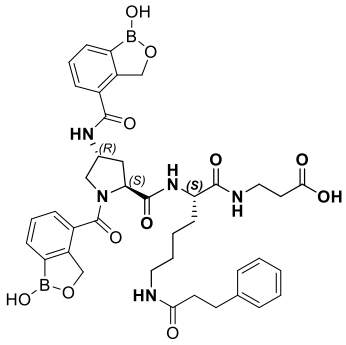
DSL-160A



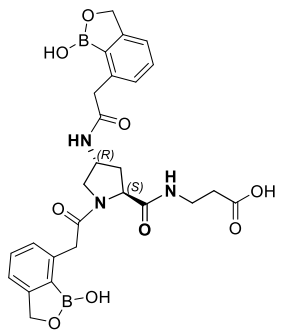
DSL-161A



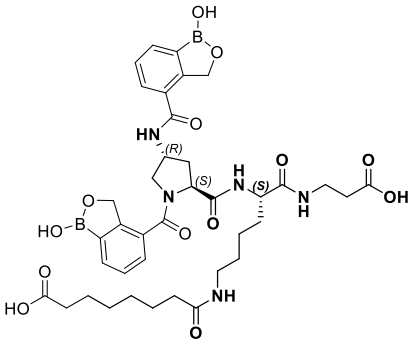
DSL-162A



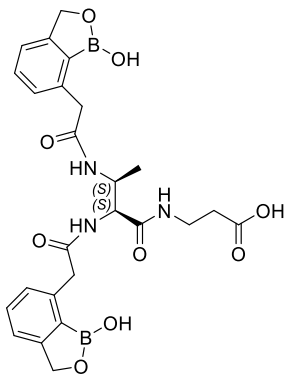
DSL-163A



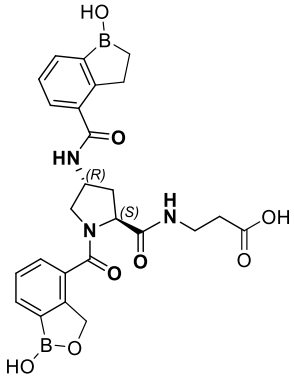
DSL-164A



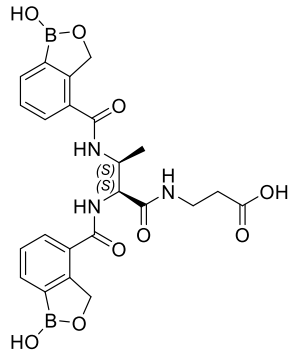
DSL-165A



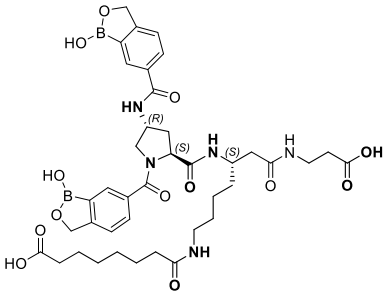
DSL-166A



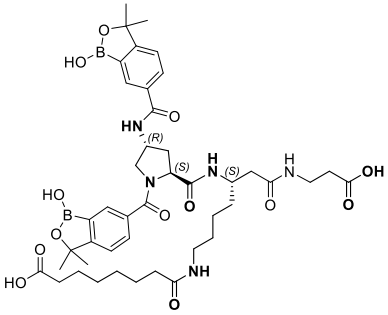
DSL-167A



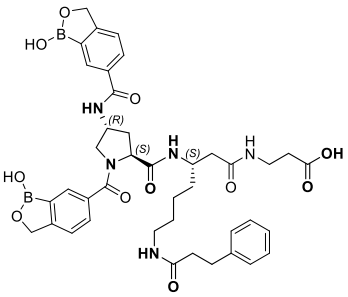
DSL-168A



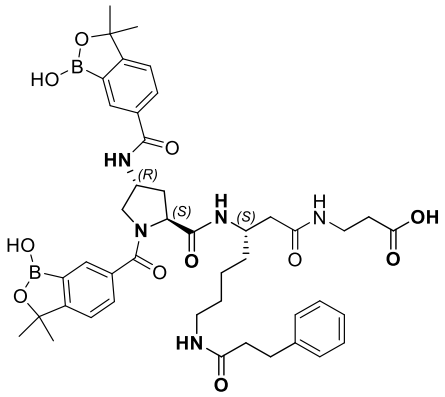
DSL-169A



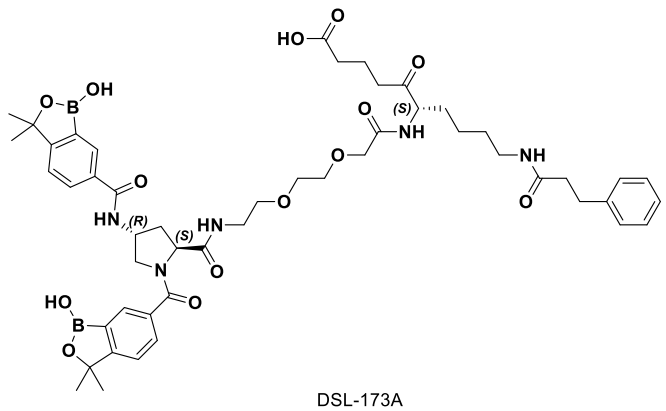
DSL-170A



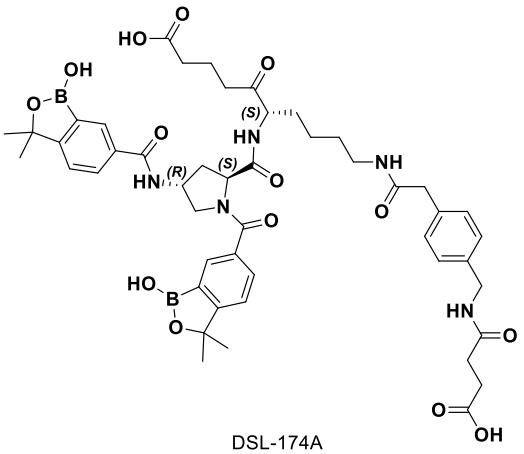
DSL-171A



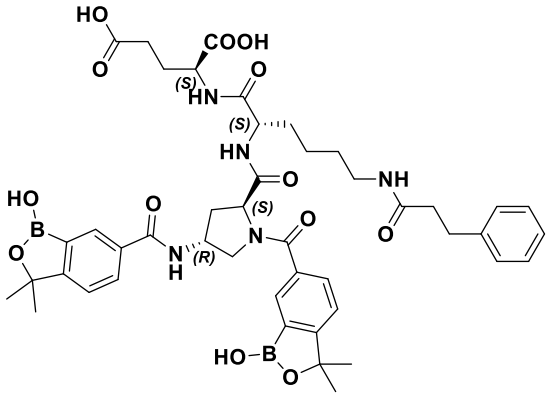
DSL-172A ,



DSL-173A ,



DSL-174A , y



DSL-175A , o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de estos.

44. Un polipéptido que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1, 24051, y 24052; y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de 25000 – 25397.

45. El polipéptido de la modalidad 44, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1, 24051, y 24052; y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de 24,063, 25,228, 25,229, 25,000, 25,001, 25,006-25,009,

25,076, 25,077, 25,082-25,085, 25,228, 25,229, 25,232, 25,234-25,237, 25,304, 25,305, 25,308, y 25,310-25,313.

46. El polipéptido de la modalidad 44, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1 y 24051; y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de 24063, 25228, 25229, 25011, 25012, 25017-25020, 25087, 25088, 25093-25096, 25229, 25239, 25232, 25240, 25245-25248, 25305, 25308, 25315, 25316, y 25321-25324.

47. El polipéptido de la modalidad 44, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de 1 y 24051; y en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de 24063, 25228, 25229, 25232, 25234-25237, 25304, 25305, 25308, y 25310-25313.

48. Un compuesto que tiene una potencia agonista para un receptor de insulina que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que tiene potencia agonista para un receptor de insulina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto que tiene una primera potencia de EC50 para activar el receptor de insulina a una primera concentración de glucosa y una segunda potencia de EC50 para activar el receptor de insulina a una segunda concentración de glucosa, en donde cuando la primera concentración de glucosa es 5,6 mM y la segunda concentración de glucosa es 16,7 mM, el compuesto tiene una relación de potencia agonista del receptor de insulina de la primera EC50 a la segunda EC50 de aproximadamente 1,2 a

aproximadamente 20, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 15, aproximadamente 2 a aproximadamente 14, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 13, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 12, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 11, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 9, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 8, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 6, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5, o aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5.

49. Un compuesto que tiene potencia agonista para la glucosa que comprende al menos un grupo aromático que contiene boro que tiene afinidad de unión por la glucosa, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cuando se administra a una dosis de 30 nmol/kg a un primer grupo de ratas con una primera velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 100 mg/dl y a un segundo grupo de ratas con una segunda velocidad de infusión de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa en sangre de 200 mg/dl el compuesto proporciona una diferencia de velocidad de infusión de glucosa relativa (mg/kg/min.min) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2500, aproximadamente 1 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1500, aproximadamente 100 a aproximadamente 1500, y aproximadamente 1000 a aproximadamente 1500, y una relación de velocidad de infusión de glucosa relativa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 0,5 a

aproximadamente 4, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5, o aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

50. El compuesto de la modalidad 48 o 49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el al menos un grupo que contiene boro aromático se une a un supercóntigo FF, en donde el supercóntigo FF se selecciona de las Fórmulas FF12A, FF12B, FF12C, FF12D, FF116A, FF116B, FF116C, FF116D, FF225, y FF227.

51. El compuesto de la modalidad 48 o 49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el al menos un grupo que contiene boro aromático comprende al menos un B_1 y B_2, que puede ser idéntico o diferente.

52. El compuesto de la modalidad 51, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos uno de B_1 y B_2 es la Fórmula F2 o la Fórmula F7.

53. El compuesto de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto comprende un diboronato conjugado covalentemente a una amina en X1, y una porción que contiene poliol o poliol conjugado con una amina en X1.

54. El compuesto de la modalidad 53, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el X1 es una insulina o análogo de este que comprende una cadena A y una cadena B.

55. El compuesto de la modalidad 54, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la amina a la que el diboronato se conjuga covalentemente está en o cerca del terminal C de la cadena B, preferentemente a una amina de una lisina B29 o una lisina B21, y la amina a la que se conjuga el poliol está en o cerca del terminal N de la cadena A o cadena B.

56. El compuesto de la modalidad 54, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la amina a la que el poliol se conjuga covalentemente está en o cerca del terminal C de la cadena B, preferentemente a una amina de una lisina B29 o una lisina B21, y la amina a la que se conjuga el poliol está en o cerca del terminal N de la cadena A o cadena B.

57. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-35 y 48-56, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar como medicamento.

58. Un método de tratamiento o prevención de diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o síndrome metabólico, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita el compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-35, 37-43, y 48-56, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 36.

59. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-35, 37-43, y 48-56, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 36, para usar en el

tratamiento o prevención de la diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o síndrome metabólico.

60. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-35, 37-43, y 48-56, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 36, en la elaboración de un medicamento.

61. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-35, 37-43, y 48-56, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 36, para usar como agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes u obesidad, para el control de los niveles de azúcar en la sangre, o para el control de la liberación de un fármaco.

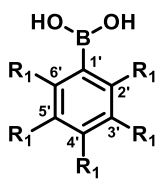
62. Un método para administrar el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, 37-43, y 48-56, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 36 a un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto el compuesto como agente terapéutico o profiláctico.

63. Un método para tratar a un sujeto mediante la administración de un dispositivo o formulación que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-35, 37-43, y 48-56.

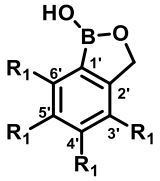
64. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-35, 37-43, y 48-56 como un intermedio en la síntesis de una sustancia farmacológica o un terapéutico de un compuesto terapéutico.

65. Un dispositivo o formulación que comprende el compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-35, 37-43, y 48-56, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 36.

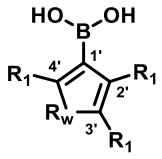
66. Un compuesto que comprende al menos un diboronato, en donde el diboronato comprende al menos dos grupos aromáticos que contienen boro, en donde al menos un grupo aromático que contiene boro se une covalentemente al compuesto y se selecciona de F3-F11, y el otro grupo aromático que contiene boro se une covalentemente al compuesto y se selecciona opcionalmente de F1-F11 o un ácido borónico,



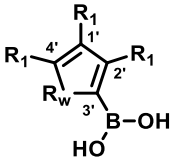
(F1)



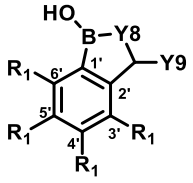
(F2)



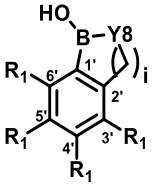
(F3)



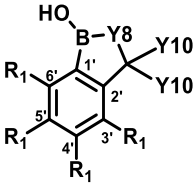
(F4)



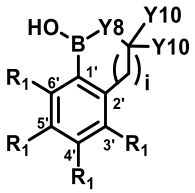
(F5)



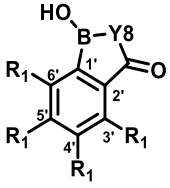
(F6)



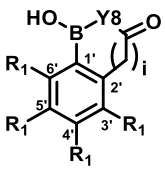
(F7)



(F8)

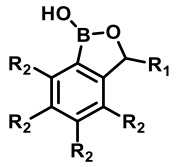


(F9)



(F10)

, y



(F11) ;

en donde al menos un R1 en cada uno de F1-F11 se une covalentemente al compuesto, y cada R_1 y R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, $(SO_2)NH$-CH_3, $(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7, en donde para las Fórmulas F3-F4:

R_w es O o S;

para la Fórmula F6:

cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; o i es 2, 3, 4, o 5; y ninguno, uno, o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3 y/o SO_2CF_3; o

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

para las Fórmulas F5 y F7-F10:

cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; o

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

Y9 es CH_3, F, CF_3, CHF_2, o OCH_3; y cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, CHF_2, y OCH_3 con la condición de que al menos un Y10 no sea H.

67. El compuesto de la modalidad 66, en donde el compuesto es un compuesto que contiene diboro.

68. El compuesto de la modalidad 66, en donde el compuesto es un compuesto que contiene diboro.

69. El compuesto de la modalidad 66, en donde el al menos un grupo aromático que contiene boro es F7.

70. El compuesto de la modalidad 66, en donde el al menos un grupo aromático que contiene boro es F7, y en donde Y8 es O y cada Y10 es CH_3.

71. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 66-70 que comprende X1 y uno o más Z1c, o un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, o un derivado isotópico de estos,

en donde:

X1 comprende:

i. NH_2 u OH;

ii. una sustancia farmacológica que comprende una amina;

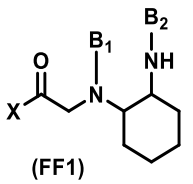
iii. una sustancia farmacológica que se conjuga covalentemente con un enlazador que contiene amina; o

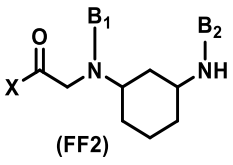
iv. una amina configurada para conjugarse covalentemente con una sustancia farmacológica;

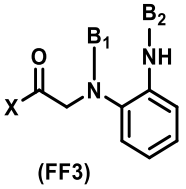
en donde cada Z1c se conjuga covalente, directa o indirectamente, con una amina en X1 o con OH cuando X1 es OH, y

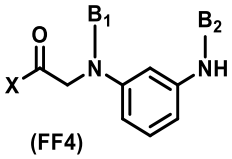
en donde cada Z1c se selecciona independientemente de:

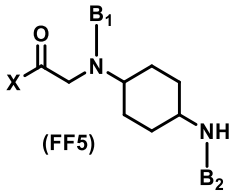
1) Fórmulas FF1-FF48, en donde las Fórmulas FF1-FF48 son:

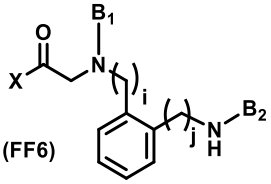

(FF1)

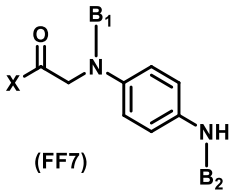

(FF2)

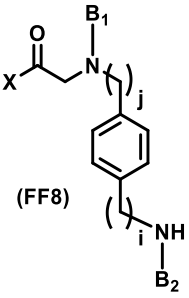

(FF3)

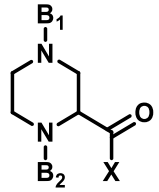

(FF4)

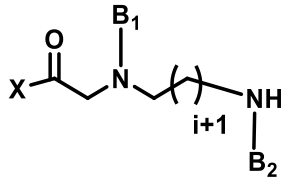

(FF5)

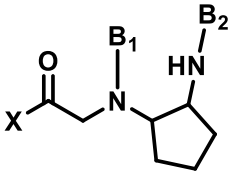

(FF6)

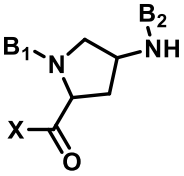

(FF7)

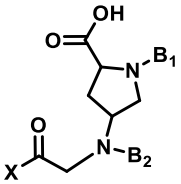

(FF8)

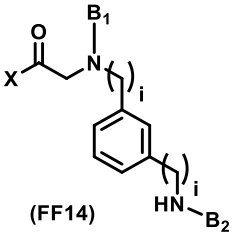

(FF9)

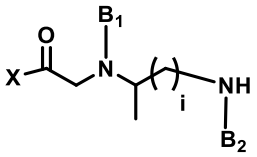

(FF10)

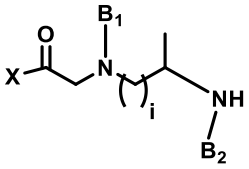

(FF11)

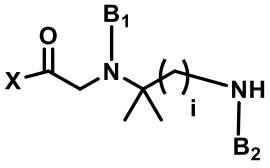

(FF12)

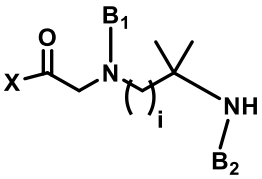

(FF13)

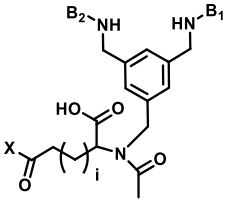

(FF14)

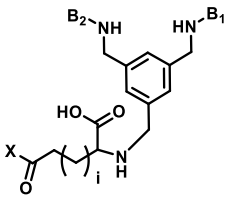

(FF15)

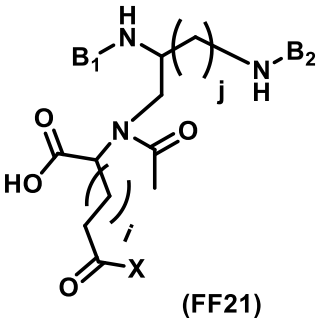

(FF16)


(FF17)

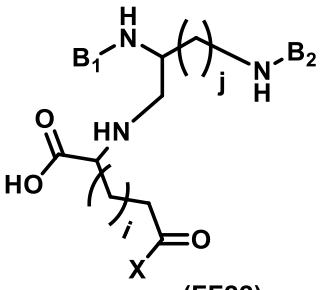

(FF18)


(FF19)

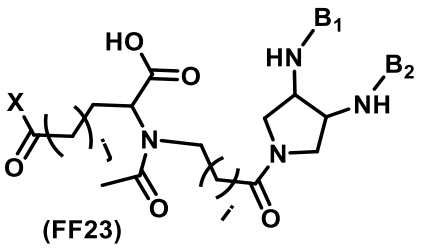

(FF20)



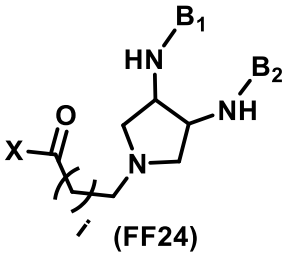
(FF21)



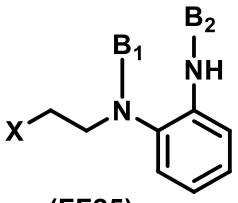
(FF22)



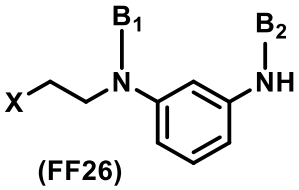
(FF23)



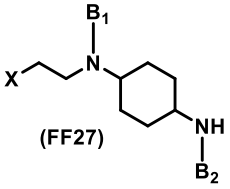
(FF24)



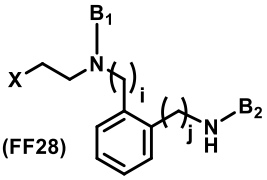
(FF25)



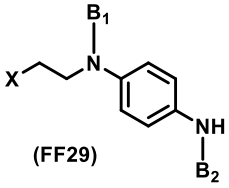
(FF26)



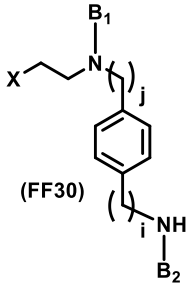
(FF27)



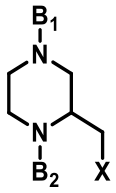
(FF28)



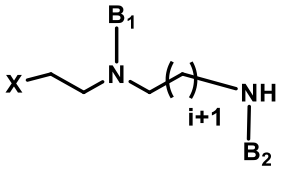
(FF29)



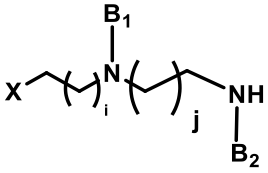
(FF30)



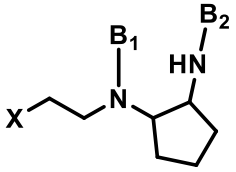
(FF31)



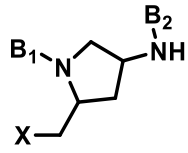
(FF32)



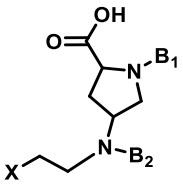
(FF33)



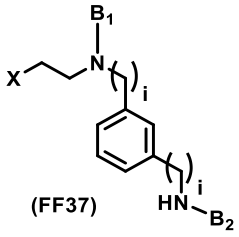
(FF34)



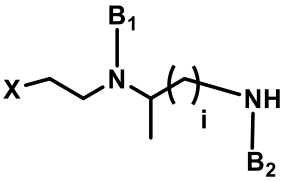
(FF35)



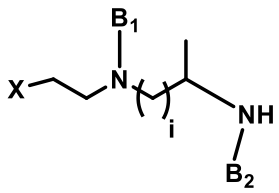
(FF36)

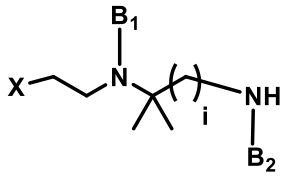


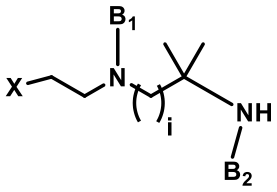
(FF37)

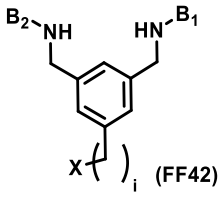


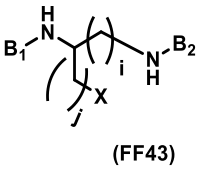
(FF38)

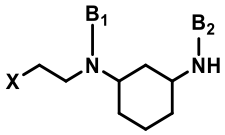

(FF39)

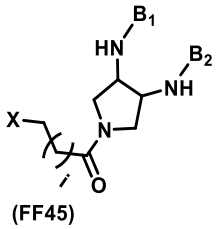

(FF40)

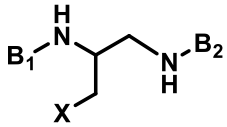

(FF41)

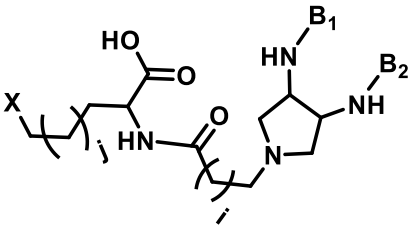

(FF42)


(FF43)

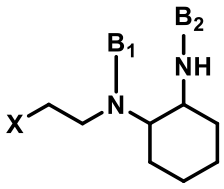

(FF44)


(FF45)


(FF46)


(FF47)

y


(FF48) ;

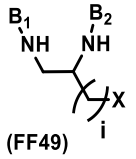
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

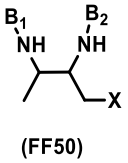
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

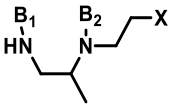
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

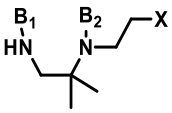
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente grupos aromáticos que contienen boro;

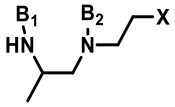
m) Fórmulas FF49-FF88, en donde las Fórmulas FF49-FF88 son:

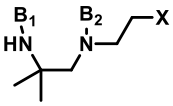

(FF49)

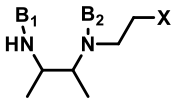

(FF50)

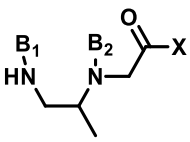

(FF51)

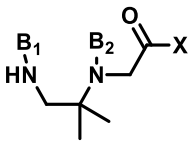

(FF52)

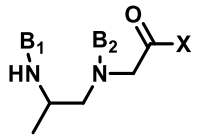

(FF53)

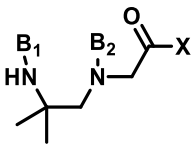

(FF54)

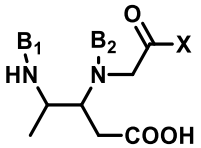

(FF55)

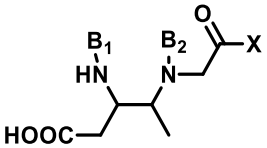

(FF56)

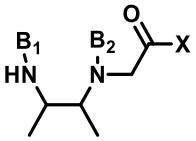

(FF57)

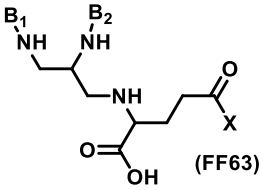

(FF58)

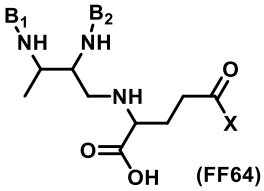

(FF59)

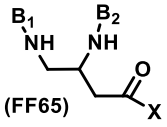

(FF60)

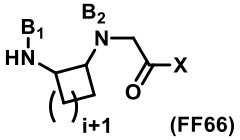

(FF61)

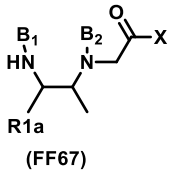

(FF62)

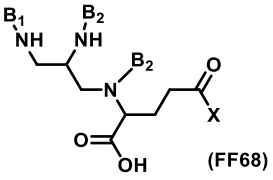

(FF63)

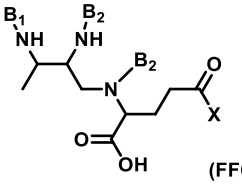

(FF64)

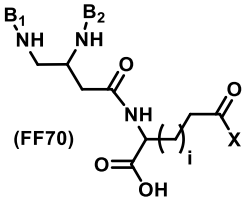

(FF65)

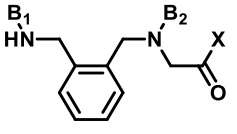

(FF66)

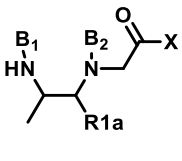

(FF67)

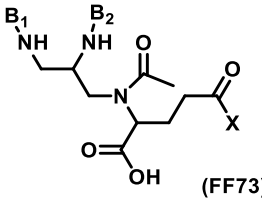

(FF68)

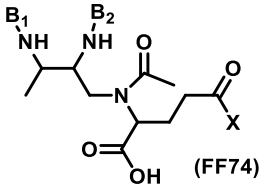

(FF69)

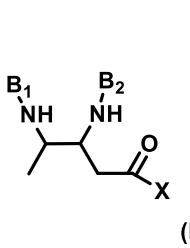

(FF70)

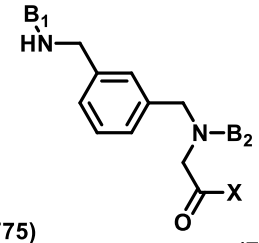

(FF71)

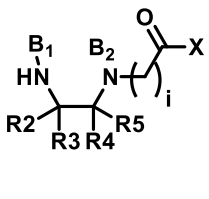

(FF72)

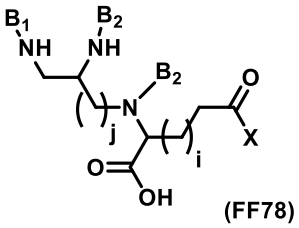

(FF73)

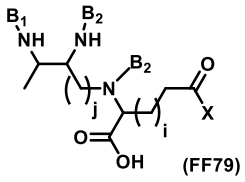

(FF74)

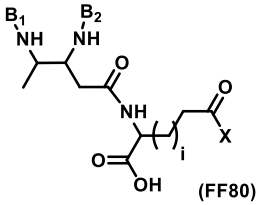

(FF75)

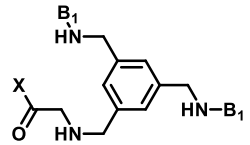

(FF76)

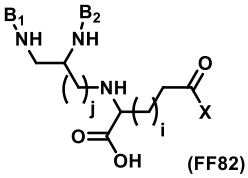

(FF77)

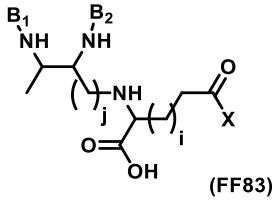

(FF78)

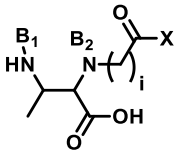

(FF79)

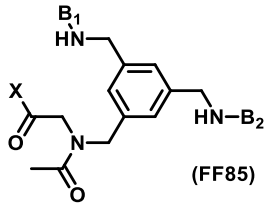

(FF80)

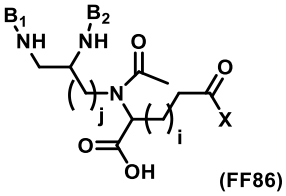

(FF81)

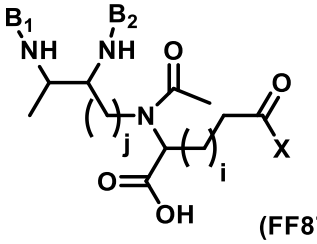

(FF82)

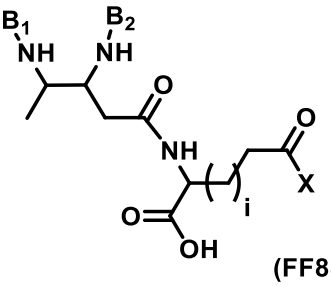

(FF83)


(FF84)


(FF85)


(FF86)


(FF87) y


(FF88);

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

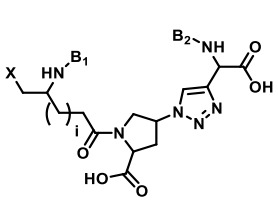
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

R1a se selecciona de COOH, CH_3, H y OH;

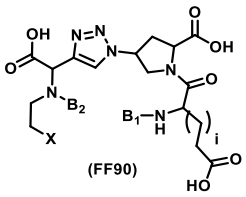
R2, R3, R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de CH_3, H, OH, y COOH, y al menos uno de R2, R3, R4 y R5 es CH_3 u OH; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente grupos aromáticos que contienen boro;

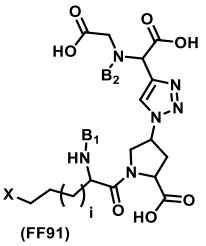
n) Fórmulas FF89-FF112, en donde las Fórmulas FF89-FF112 son:



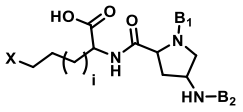
(FF89)



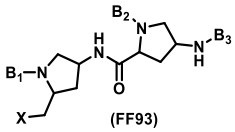
(FF90)



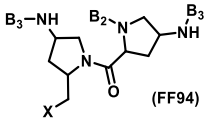
(FF91)



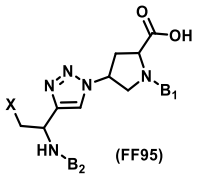
(FF92)



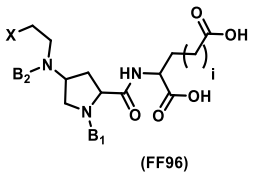
(FF93)



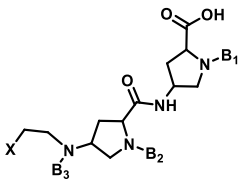
(FF94)



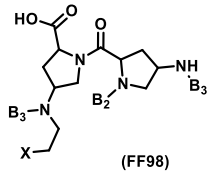
(FF95)



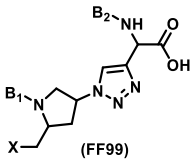
(FF96)



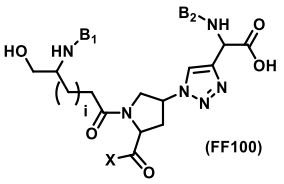
(FF97)



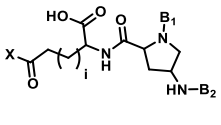
(FF98)



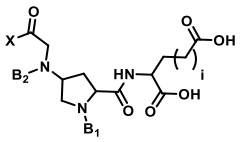
(FF99)



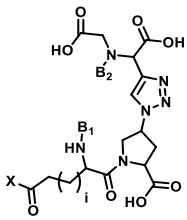
(FF100)



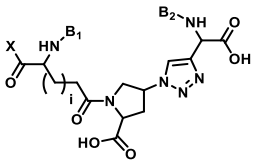
(FF101)



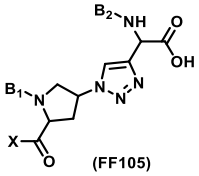
(FF102)



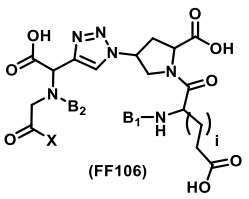
(FF103)



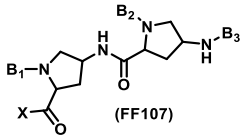
(FF104)



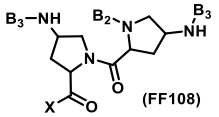
(FF105)



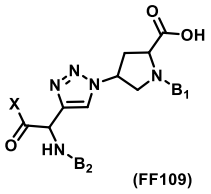
(FF106)

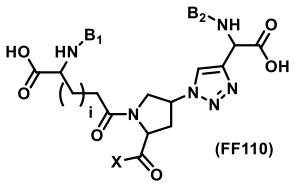


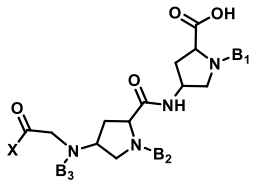
(FF107)



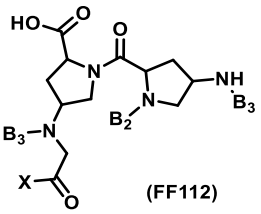
(FF108)


(FF109)


(FF110)


(FF111)

y


(FF112)

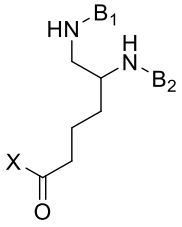
;

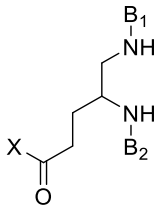
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

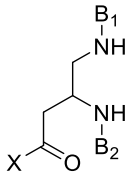
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

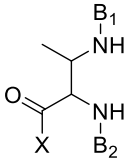
B_1, B_2 y B_3, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente los grupos aromáticos que contienen boro, un derivado de ácido carboxílico, o un H, en donde en cada estructura FF89-FF112 que contiene grupos B1, B2 y B3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente grupos aromáticos que contienen boro;

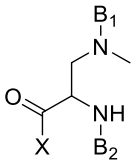
o) Fórmulas FF113-FF136, en donde las Fórmulas FF113-FF136 son:

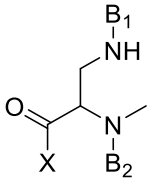

(FF113)

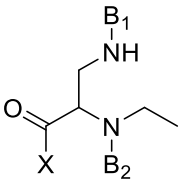

(FF114)

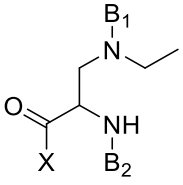

(FF115)

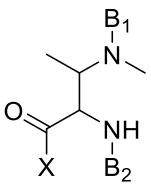

(FF116)

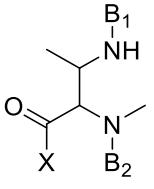

(FF117)

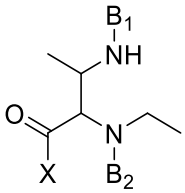

(FF118)


(FF119)

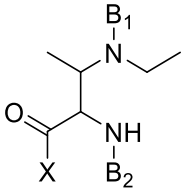

(FF120)


(FF121)

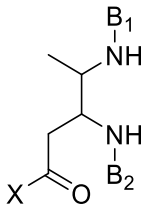

(FF122)



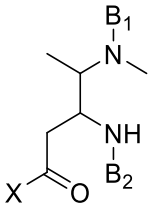
(FF123)



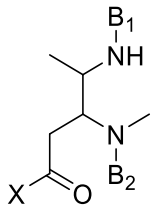
(FF124)



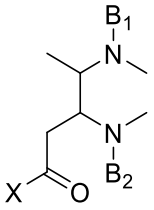
(FF125)



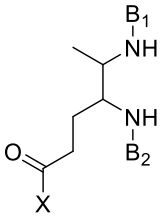
(FF126)



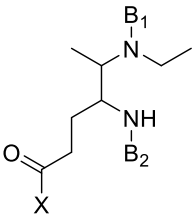
(FF127)



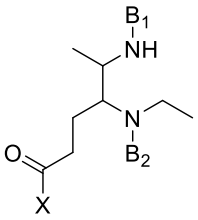
(FF128)



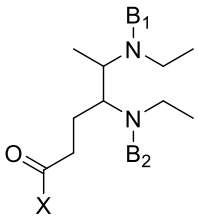
(FF129)



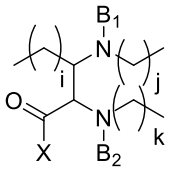
(FF130)



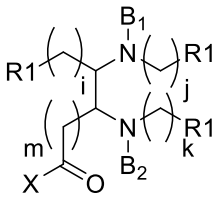
(FF131)



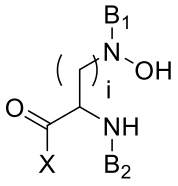
(FF132)



(FF133)

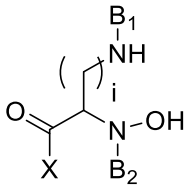


(FF134)



(FF135)

y



(FF136)

;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

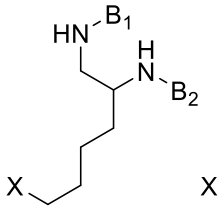
m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo,

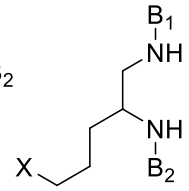
cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo, o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente grupos aromáticos que contienen boro;

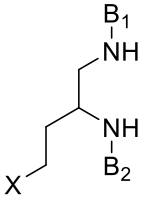
p) Fórmulas FF137-FF160, en donde las Fórmulas FF137-FF160 son:



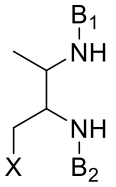
(FF137)



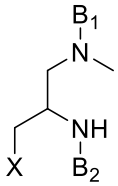
(FF138)



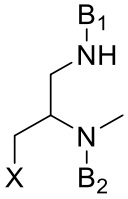
(FF139)



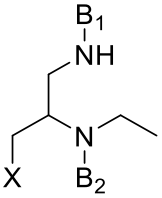
(FF140)



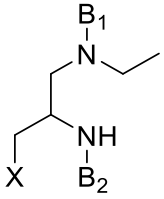
(FF141)



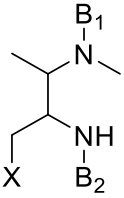
(FF142)



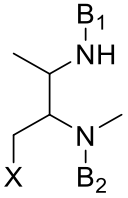
(FF143)



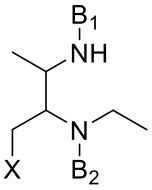
(FF144)



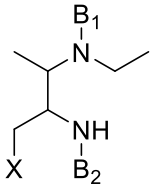
(FF145)



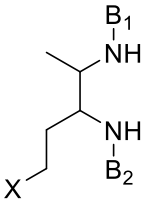
(FF146)



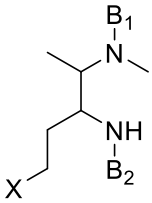
(FF147)



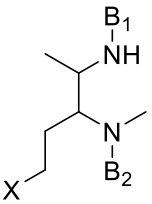
(FF148)



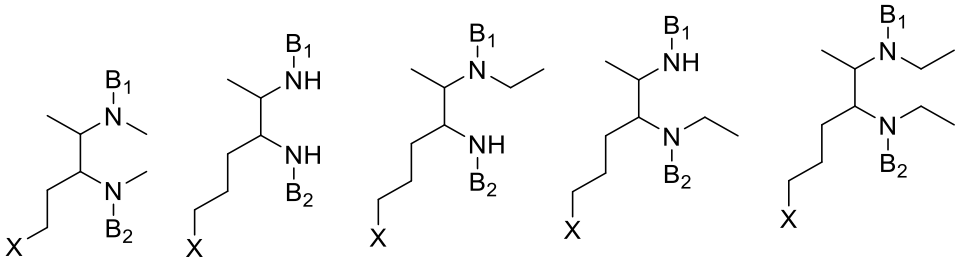
(FF149)



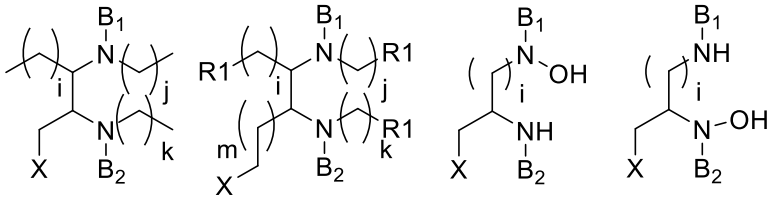
(FF150)



(FF151)



(FF152) (FF153) (FF154) (FF155) (FF156)



(FF157) (FF158) (FF159) y (FF160) ;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

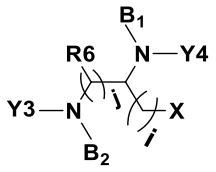
k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

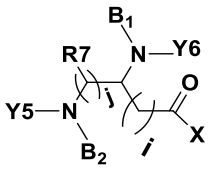
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo, o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente grupos aromáticos que contienen boro;

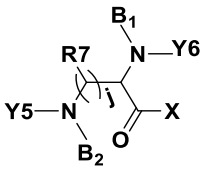
q) Fórmulas FF161-FF164, en donde las Fórmulas FF161-FF164 son:



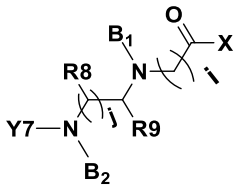
(FF161)



(FF162)



(FF163)



(FF164)

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 1, 2, 3, 4, o 5;

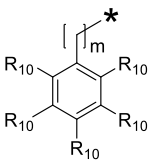
cada R6, R7, R8, y R9 para diferentes valores de j se selecciona independientemente de H, CF_3, CH_3, CHF_2 y $(CH_2)_mCH_3$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5;

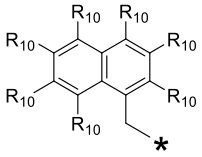
Y3, Y4, Y5, Y6 e Y7 se seleccionan cada uno independientemente de H, CH_2-X4 y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

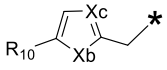
en donde X4 se selecciona de -COOH, $-(CH_2)_mCOOH$, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada X4 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; en donde m es 1, 2, 3, 4, o 5;

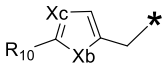
en donde al menos uno de Y5, Y6 e Y7 en las Fórmulas FF162 y FF163 no es H y al menos uno de Y7, R8 y R9 en FF164 no es H; y

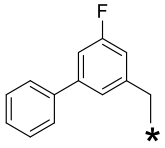
en donde las Fórmulas IV-1 a IV-135 son:

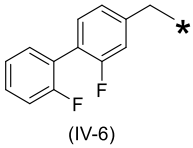

(IV-1)

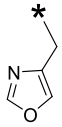

(IV-2)

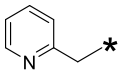

(IV-3)

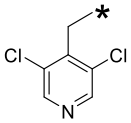

(IV-4)

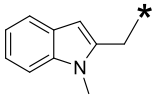

(IV-5)

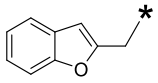

(IV-6)

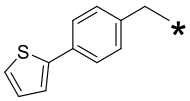

(IV-7)

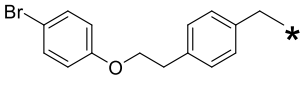

(IV-8)

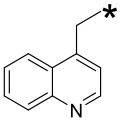

(IV-9)

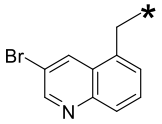

(IV-10)

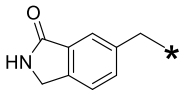

(IV-11)

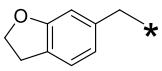

(IV-12)

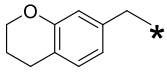

(IV-13)

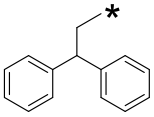

(IV-14)

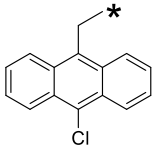

(IV-15)

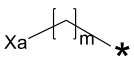

(IV-16)

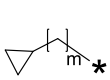

(IV-17)

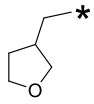

(IV-18)

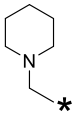

(IV-19)


(IV-20)


(IV-21)

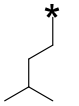

(IV-22)

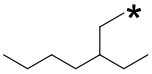

(IV-23)

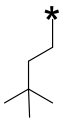

(IV-24)

(IV-25)

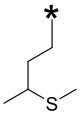
(IV-26)

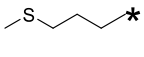

(IV-27)

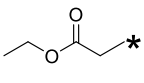

(IV-28)

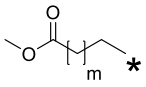

(IV-29)

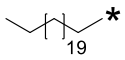
(IV-30)

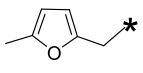

(IV-31)

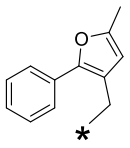

(IV-32)

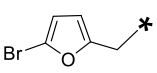

(IV-33)

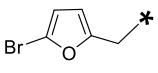

(IV-34)

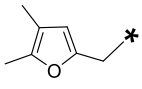

(IV-35)

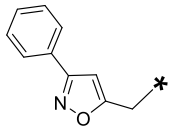

(IV-36)

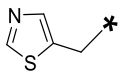

(IV-37)

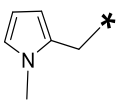

(IV-38)

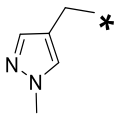

(IV-39)

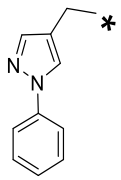

(IV-40)

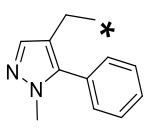

(IV-41)

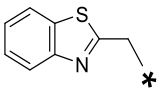

(IV-42)

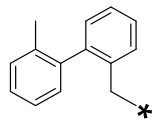

(IV-43)

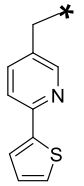

(IV-44)

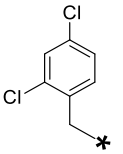

(IV-45)

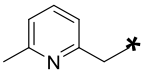

(IV-46)

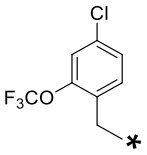

(IV-47)

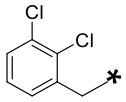

(IV-48)

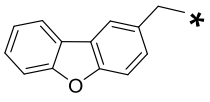

(IV-49)

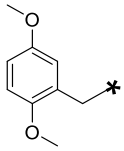

(IV-50)

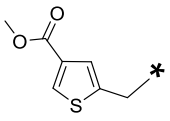

(IV-51)

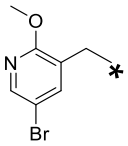

(IV-52)

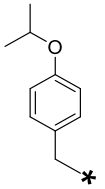

(IV-53)

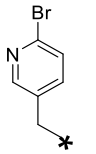

(IV-54)

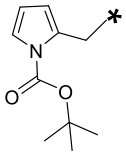

(IV-55)

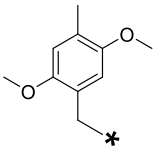

(IV-56)

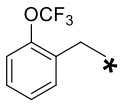

(IV-57)

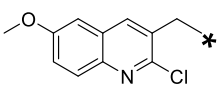

(IV-58)

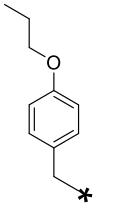

(IV-59)

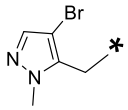

(IV-60)

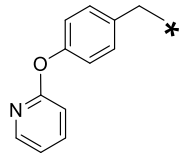

(IV-61)

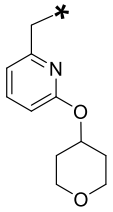

(IV-62)

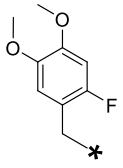

(IV-63)

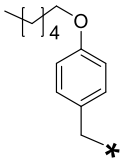

(IV-64)

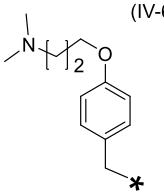

(IV-65)

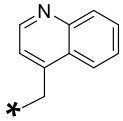

(IV-66)

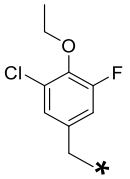

(IV-67)

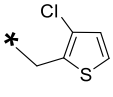

(IV-68)

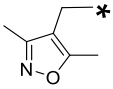

(IV-69)

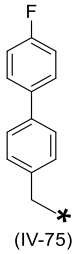

(IV-70)

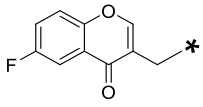

(IV-71)

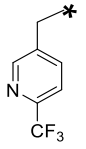

(IV-72)

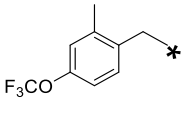

(IV-73)

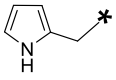

(IV-74)

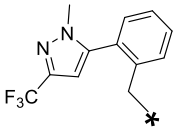

(IV-75)

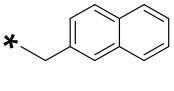

(IV-76)

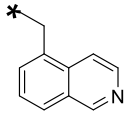

(IV-77)

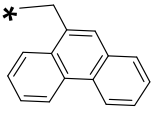

(IV-78)

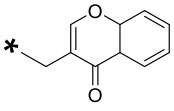

(IV-79)

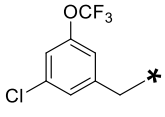

(IV-80)

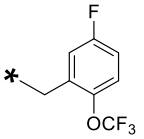

(IV-81)

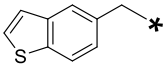

(IV-82)

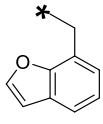

(IV-83)

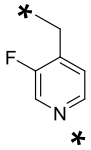

(IV-84)

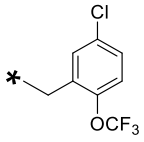

(IV-85)

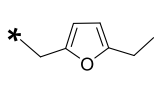

(IV-86)

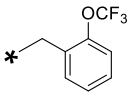

(IV-87)

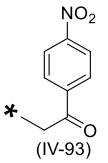

(IV-88)

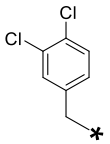

(IV-89)

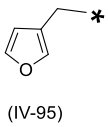

(IV-90)

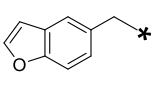

(IV-91)

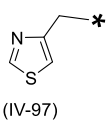

(IV-92)

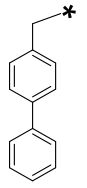

(IV-93)

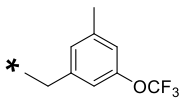

(IV-94)

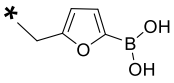

(IV-95)

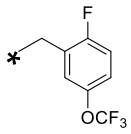

(IV-96)

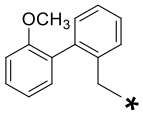

(IV-97)

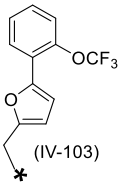

(IV-98)

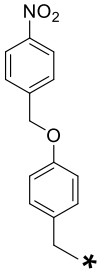

(IV-99)

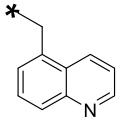

(IV-100)

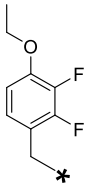

(IV-101)

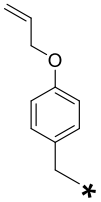

(IV-102)

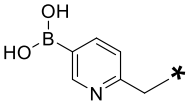

(IV-103)

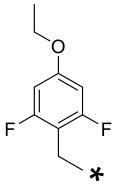

(IV-104)

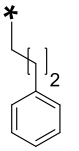

(IV-105)

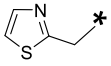

(IV-106)

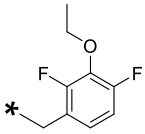

(IV-107)

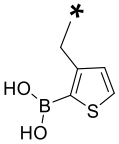

(IV-108)

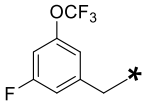

(IV-109)

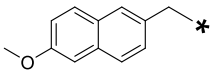

(IV-110)

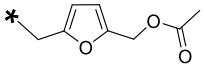

(IV-111)

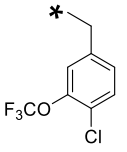

(IV-112)

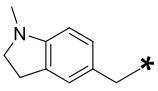

(IV-113)

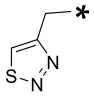

(IV-114)

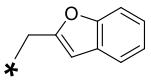

(IV-115)

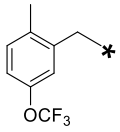

(IV-116)

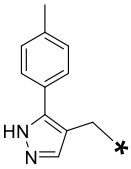

(IV-117)

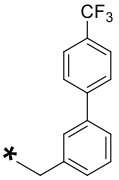

(IV-118)

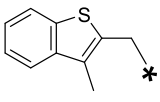

(IV-119)

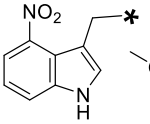

(IV-120)

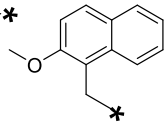

(IV-121)

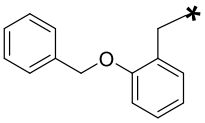

(IV-122)

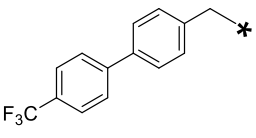

(IV-123)

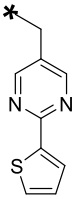

(IV-124)

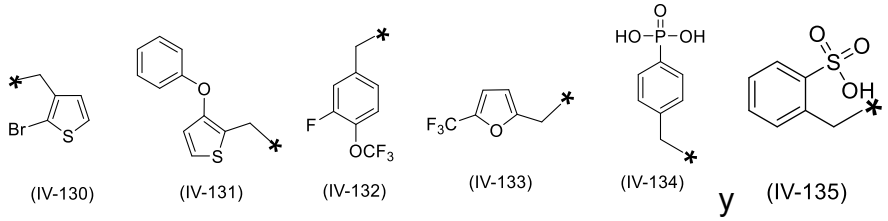

(IV-125)


(IV-126)


(IV-127)


(IV-128)


(IV-129)



(IV-130) (IV-131) (IV-132) (IV-133) (IV-134) y (IV-135) ;

en donde Xa representa CH=O, CHF_2, CF_3, CH_2SH, COOH, CH_2OH, CH_2NO_2, CH_2NH_2, CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH((CH_2)_3\text{-}CH_3)_2$ o $CH(CH_2\text{-}CH_3)_2$;

Xb representa O, NH, CH_2, o S;

Xc representa CH o N;

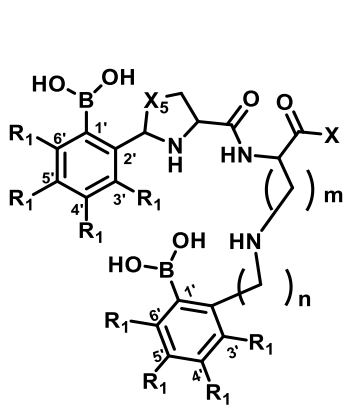
cada R_{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH=O, OH, COOH, y $(CH_2)_nCH_3$,

m es 1, 2, 3, 4, o 5; y n es 1, 2, 3, 4, o 5;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente grupos aromáticos que contienen boro; y

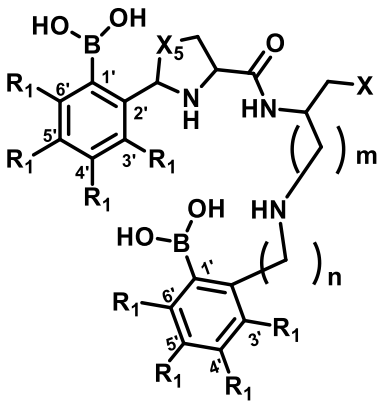
* en las Fórmulas IV-1 a IV-135 representa un punto de unión a las Fórmulas FF161-164 correspondientes;

r) Fórmulas FF165-FF166, en donde las Fórmulas FF165-FF166 son:



(FF165)

y



(FF166)

;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

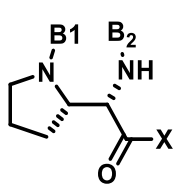
m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

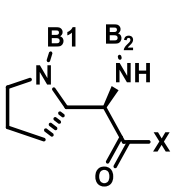
X5 es S, O, o NH; y

cada R_1 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH$ CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

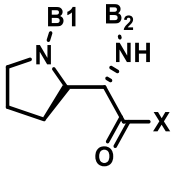
s) Fórmulas FF167-FF192, en donde las Fórmulas FF167-FF192 son:



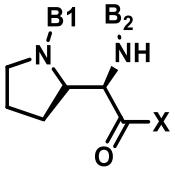
(FF167)



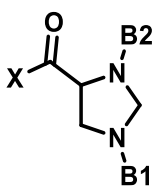
(FF168)



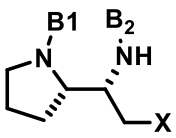
(FF169)

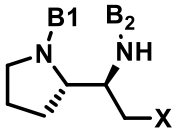


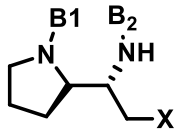
(FF170)

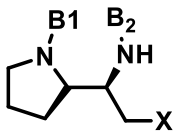


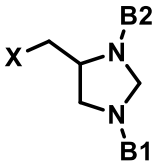
(FF171)

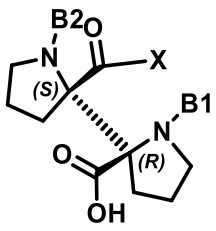

(FF172)

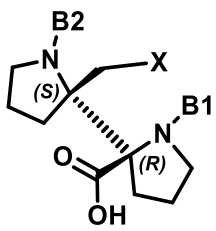

(FF173)

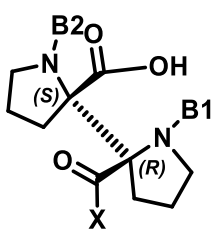

(FF174)

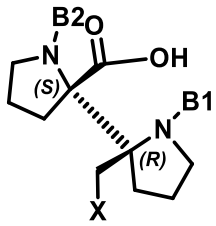

(FF175)

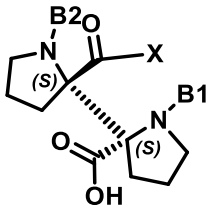

(FF176)

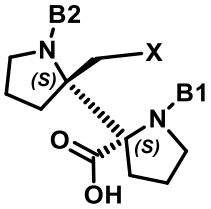

(FF177)

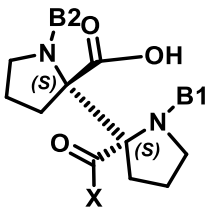

(FF178)

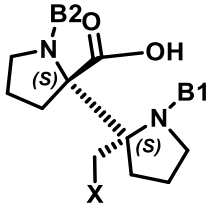

(FF179)

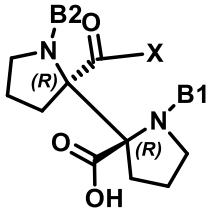

(FF180)

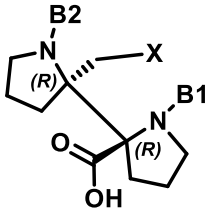

(FF181)

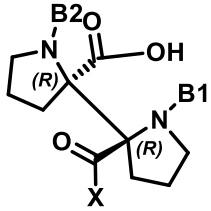

(FF182)

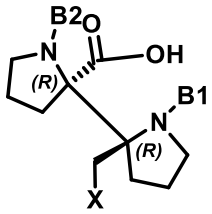

(FF183)

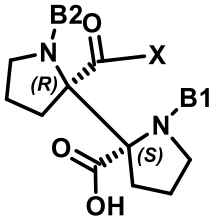

(FF184)

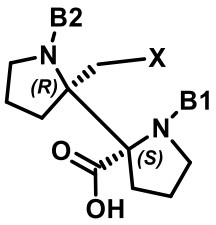

(FF185)

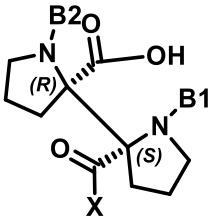

(FF186)

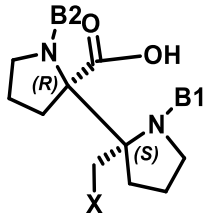

(FF187)


(FF188)


(FF189)


(FF190)


(FF191)

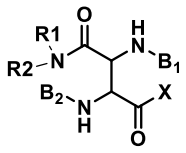

(FF192)

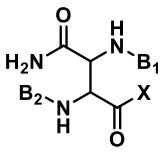
y ;

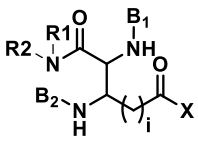
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

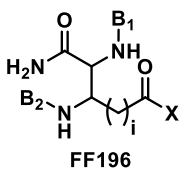
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente grupos aromáticos que contienen boro;

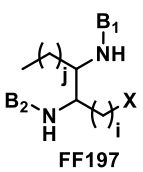
t) Fórmulas FF193-FF209, en donde las Fórmulas FF193-FF209 son:

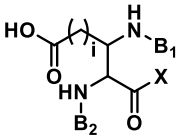

FF193

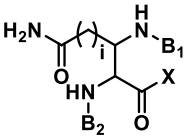

FF194

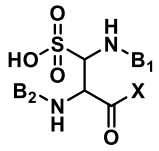

FF195

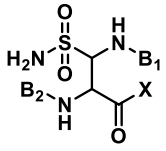

FF196

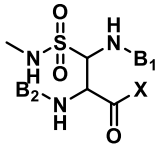

FF197

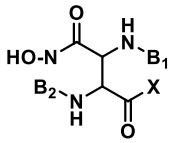

FF198

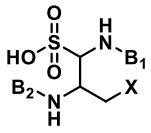

FF199

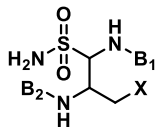

FF200

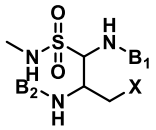

FF201

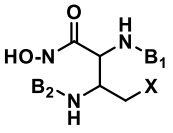

FF202

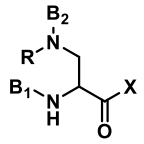

FF203

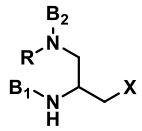

FF204


FF205


FF206


FF207


FF208


FF209

;

en donde R en FF208 y FF209 es un alquilo, arilo o haluro que se conjuga covalentemente a través de al menos un grupo CH_2 con el grupo amino en la cadena lateral de FF208 o FF209,

R1 y R2 se seleccionan independientemente de H, CH_3, alquilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

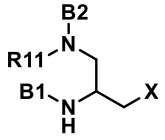
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

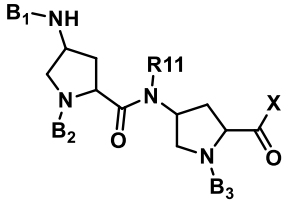
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH; y

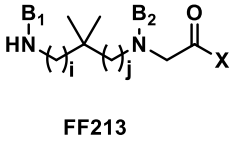
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente grupos aromáticos que contienen boro;

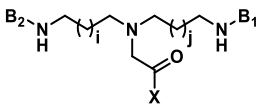
u) Fórmulas FF210-FF224, en donde las Fórmulas FF210-FF224 son:

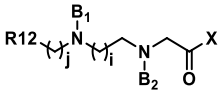
FF210

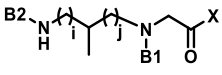

FF211

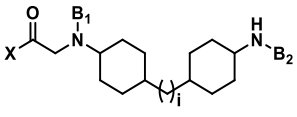

FF212

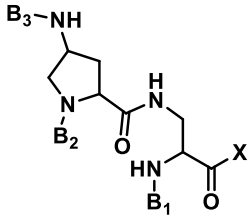

FF213

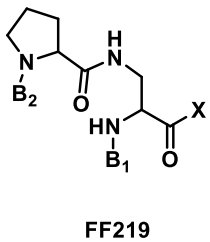

FF214

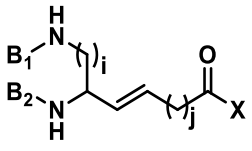

FF215

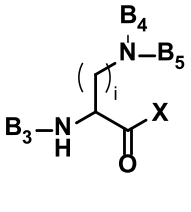

FF216

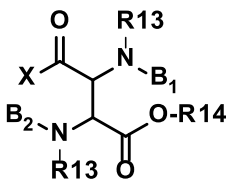

FF217


FF218

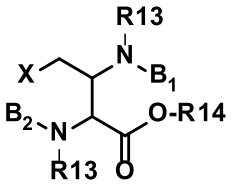

FF219


FF220


FF221



FF222



FF223

, y FF224 ;

en donde R11 en FF210 a FF212 se selecciona de las Fórmulas IV-1 a IV-135 y R12 se selecciona de una amina, un hidroxilo, un alquilo, y un grupo haluro;

en donde cada R13 se selecciona independientemente de H, CH_3, alquilo, arilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135; R14 se selecciona de H, CH_3, alquilo, arilo y heteroarilo;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

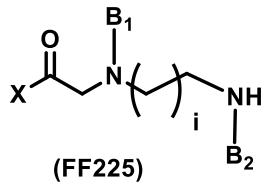
X'' representa un punto de unión covalente a una amina --N en el compuesto, en donde -- representa un enlace covalente único a un grupo CH_2 o CH en el compuesto;

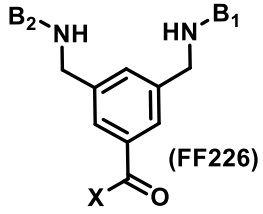
i es 1, 2, 3, 4 o 5;

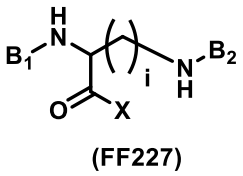
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

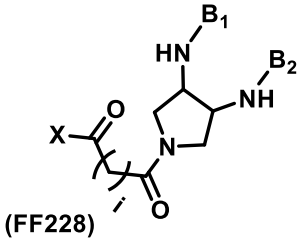
cada uno de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5, y B_6 representa independientemente los grupos aromáticos que contienen boro, en donde en cada estructura FF que contiene grupos B_1, B_2 y B_3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

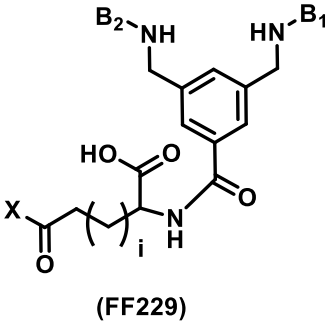
v) Fórmulas FF225-FF231, en donde las Fórmulas FF225-FF231 son:

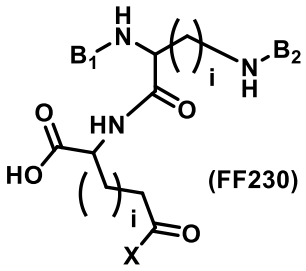

(FF225)

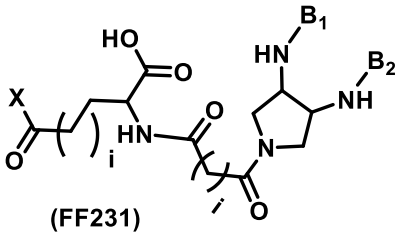

(FF226)


(FF227)


(FF228)


(FF229)


(FF230)


(FF231)

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente grupos aromáticos que contienen boro; y

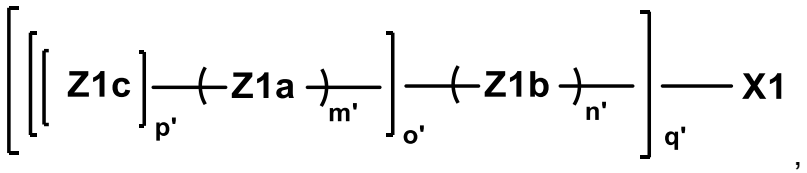
en donde al menos una amina primaria o secundaria en FF1-FF223 y FF225-231 se conjuga covalentemente con B_6.

72. El compuesto de la modalidad 71, en donde al menos un Z1c es FF227.

73. El compuesto de la modalidad 72, en donde al menos un Z1c es FF227 e i es 1.

74. El compuesto de la modalidad 71, en donde el al menos un Z1c se selecciona de FF12-FF35, FF104-FF117, FF180-FF193, y FF196-FF205.

75. El compuesto de la modalidad 71, en donde el compuesto es un conjugado molecular representado por la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



,

caracterizados porque

X1 comprende:

(i) NH_2 u OH,

(ii) una sustancia farmacológica polipeptídica que comprende una amina,

(iii) una sustancia farmacológica polipeptídica que se conjuga covalentemente con un enlazador que contiene amina, o

(iv) una amina configurada para conjugarse covalentemente con una sustancia farmacológica polipeptídica;

cada Z1c se selecciona independientemente de las Fórmulas FF1-FF231;

cada Z1a comprende independientemente de 1 a 50 aminoácidos conectados entre sí mediante enlaces amida o peptídicos;

cada Z1b es independientemente un enlazador de molécula pequeña;

cada m’ es independientemente 0 o 1;

cada n' es independientemente 0 o un número entero positivo;

cada o’ es independientemente un número entero mayor o igual a 1;

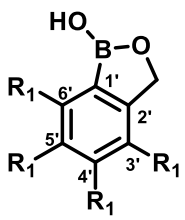
cada p’ es un número entero positivo; y

q’ es un número entero positivo de al menos 1 y no más de dos veces la cantidad total de grupos amina en X1, en donde, cuando cualquiera de n’, o’, p’ o q’ es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

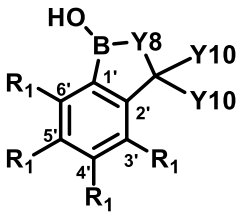
en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1; y

en donde opcionalmente el conjugado molecular puede comprender uno o más isótopos en cualquier posición del conjugado molecular.

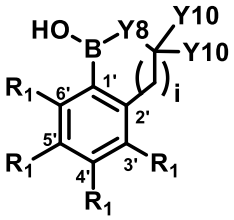
76. El compuesto de la modalidad 71, en donde el compuesto comprende al menos un grupo seleccionado de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6, cada uno independientemente seleccionado de:



(F2)

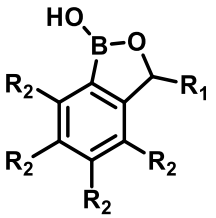


(F7)



(F8)

, y



(F11)

;

en donde para B_1, B_2 y B_3:

un R_1 representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de $Z1_C$ y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de $Z1_C$, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para la Fórmula F7:

Y8 es O; y

cada Y10 se selecciona independientemente de CH_3, F, y CF_3;

en donde para la Fórmula F8:

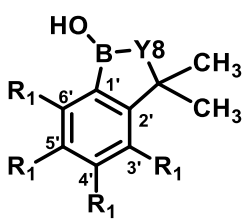
Y8 es O;

i es 2, 3, 4, o 5; y

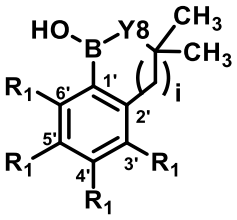
cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c.

77. El compuesto de la modalidad 71, en donde el compuesto comprende al menos un grupo seleccionado de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6, cada uno independientemente seleccionado de:

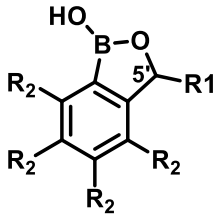


(F7A)



(F8A)

, y



(F11)

;

en donde para B_1, B_2 y B_3:

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de $Z1_C$ y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de $Z1_C$, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para la Fórmula F7A:

Y8 es O; y

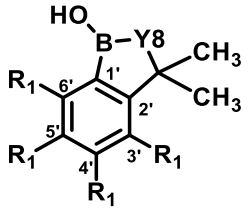
en donde para la Fórmula F8A:

Y8 es O; y

i es 2, 3, 4, o 5; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c.

78. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 71-77, en donde B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6 son cada una independientemente Fórmula F7A,



(F7A)

,

en donde para B_1, B_2 y B_3:

R_1 en la posición 5’ representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de $Z1_C$ y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de $Z1_C$, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

Y8 es O; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c.

79. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 71-75, en donde al menos un Z1c se conjuga covalentemente indirectamente mediante un enlazador a una amina de X1 o a NH_2 cuando X1 es NH_2 o a OH cuando X1 es OH o a una amina de Z1a,

en donde el enlazador se representa por la Fórmula $(X'')_{n1}$, en donde

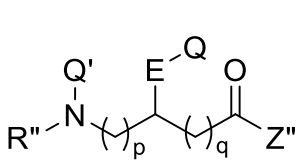
cada n1 se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4, y 5, y

cada X'' se selecciona independientemente de:

iii. un aminoácido L o D, en donde un grupo funcional amina del aminoácido L o D se conjuga covalentemente, directa o indirectamente, con Z1c y un grupo funcional ácido del aminoácido L o D se conjuga, directa o indirectamente, a X1 o a Z1a; y

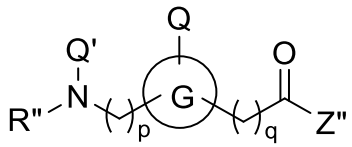
iv. las Fórmulas FL(IA), FL(IB), FL69 y FL70;

en donde las Fórmulas FL(IA) y FL(IB) son:



FL(IA)

,



FL(IB)

, y estereoisómeros de este;

en donde:

G se selecciona de un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heteroarilo, y un grupo arilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxi, amino, halógeno, cicloalquilo, alcoxi, y alquilo;

E está ausente o es un grupo alquileno opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, y amino;

Q está ausente o se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo, ciano, alcoxi, ácido carboxílico, amino, hidroxi, amida, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente de alquilo, amino, amida, halo, hidroxi, ciano, haloalquilo y alcoxi;

Q' se selecciona de hidrógeno, alquilo y un grupo acilo;

Q y Q', junto con el átomo de carbono y nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclilo de 4 miembros, un heterociclilo de 5 miembros, un heterociclilo de 6 miembros, un heterociclilo bicíclico de 9 miembros o un heterociclilo de 10 miembros. heterociclilo bicíclico, en donde el heterociclilo de 4 miembros, el heterociclilo de 5 miembros, el heterociclilo de 6 miembros, el heterociclilo bicíclico de 9 miembros y el heterociclilo bicíclico de 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos seleccionados independientemente de alquilo, amino, halo, hidroxi, ciano, amida, haloalquilo y alcoxi;

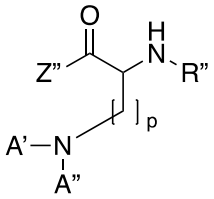
p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

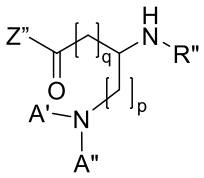
q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R'' representa un enlace covalente, directo o indirecto, a Z1c;

Z'' representa un enlace covalente, directa o indirectamente, con X1 o con Z1a; y cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada;

en donde las Fórmulas FL69 y FL70 son:



FL69 ,  FL70 , y estereoisómeros de este;

en donde:

R" representa un enlace covalente, directo o indirecto, a Z1c;

Z" representa un enlace covalente, directo o indirecto, con X1 o con Z1a;

A' se selecciona de H, un alquilo, un ácido graso saturado, un ácido graso insaturado, un cicloalquilo, un haloalquilo, un arilo, y un heteroarilo; y

A'' es

(i) un ácido biliar conjugado, directa o indirectamente, a través de su grupo ácido a la amina en FL69 o FL70; o

(ii) un grupo acilo C_2-C_{20} termina opcionalmente en un grupo ácido, en donde uno o más átomos de carbono del grupo acilo C_2-C_{20} se reemplazan opcional e independientemente con un grupo seleccionado de C(=O), O, NH, NH_2, S, S(O), SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, y en donde el uno o más átomos de carbono del grupo acilo C_2-C_{20}, NH, NH_2, SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, y heteroarilo de 6 miembros se sustituye cada uno independientemente con 0, 1, 2, 3, o 4 R_x,

en donde R_x se selecciona de alquilo C_1-C_5, halógeno, haloalquilo C_1-C_5, ácido carboxílico, hidroxilo, -O-alquilo C_1-C_5, NH_2, y un heterociclilo de 5 miembros sustituido

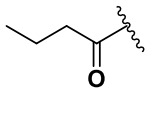
o no sustituido, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, y heteroarilo de 6 miembros;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

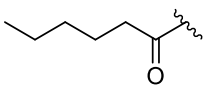
q es 1, 2, 3, 4, o 5, y

cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada.

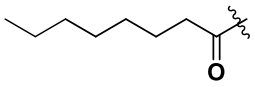
80. El compuesto de la modalidad 79, en donde cada A'' se selecciona independientemente de:



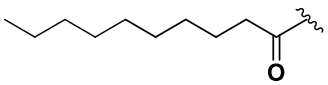
AB-1



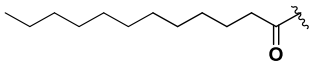
AB-2



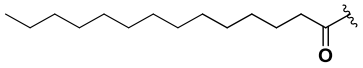
AB-3



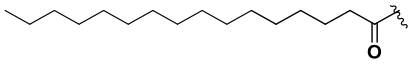
AB-4



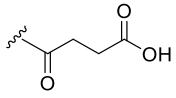
AB-5



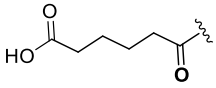
AB-6



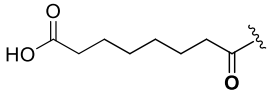
AB-7



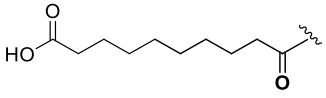
AB-8



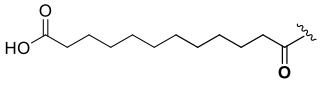
AB-9



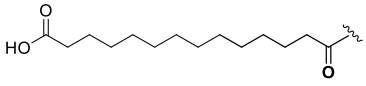
AB-10



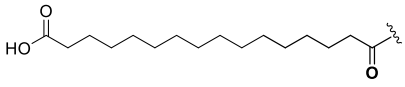
AB-11



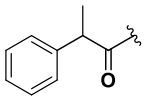
AB-12



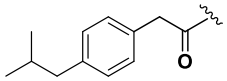
AB-13



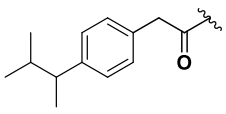
AB-14



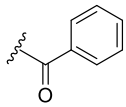
AB-15



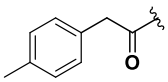
AB-16



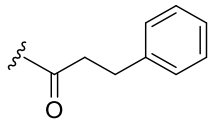
AB-17



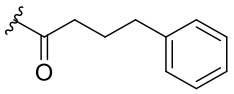
AB-18



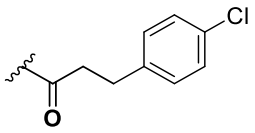
AB-19



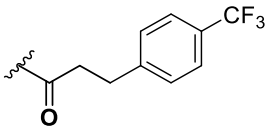
AB-20



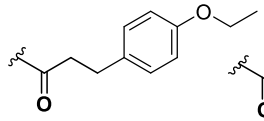
AB-21



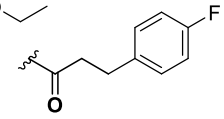
AB-22



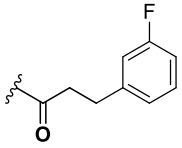
AB-23



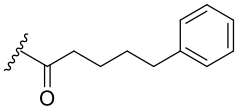
AB-24



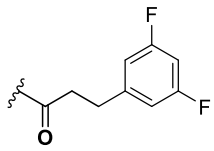
AB-25



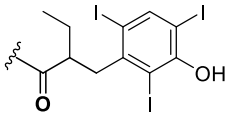
AB-26



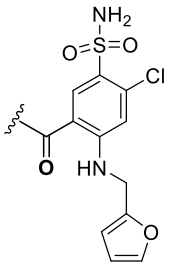
AB-27



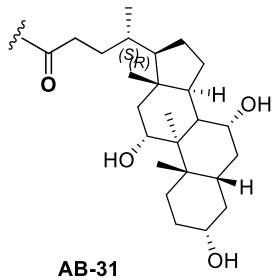
AB-28



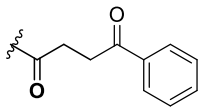
AB-29



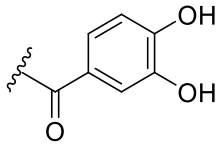
AB-30



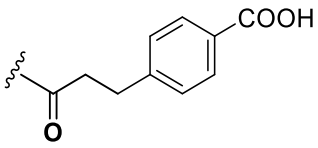
AB-31



AB-32

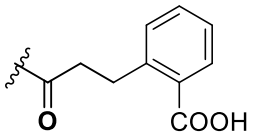


AB-33



AB-34

, y



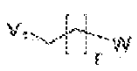
AB-35

.

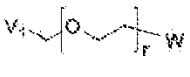
5

81. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde el compuesto comprende al menos un Z1b seleccionado de las Fórmulas IIa-IIai y las Fórmulas IIIa-IIIai,

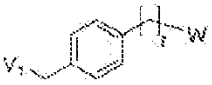
en donde las Fórmulas IIa-IIai son:



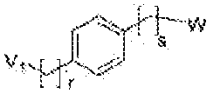
Fórmula IIa



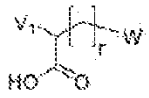
Fórmula IIb



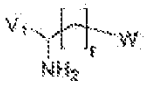
Fórmula IIc



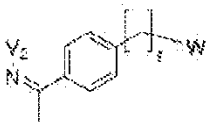
Fórmula IId



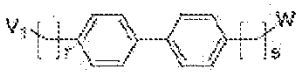
Fórmula IIe



Fórmula IIf

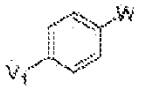


Fórmula IIg

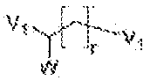


Fórmula IIh

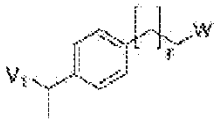
Fórmula Iii



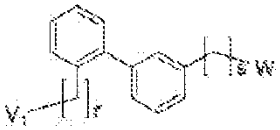
Fórmula IIj



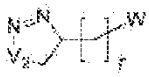
Fórmula IIk



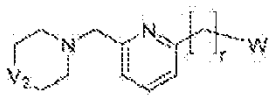
Fórmula III



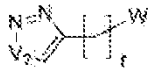
Fórmula IIm



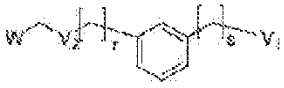
Fórmula IIn



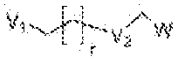
Fórmula IIo



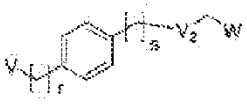
Fórmula IIp



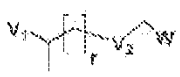
Fórmula IIq



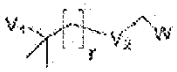
Fórmula IIr



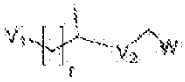
Fórmula IIs



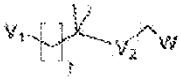
Fórmula IIt



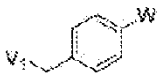
Fórmula IIu



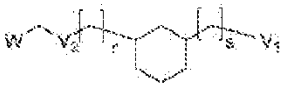
Fórmula IIv



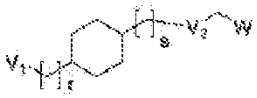
Fórmula IIw



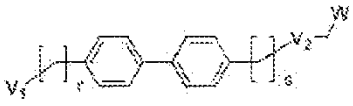
Fórmula IIx



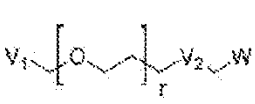
Fórmula IIy



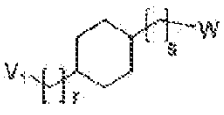
Fórmula IIz



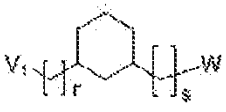
Fórmula IIaa



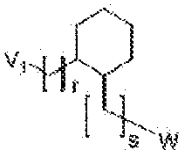
Fórmula IIab



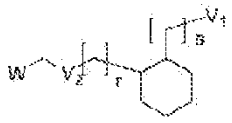
Fórmula IIac



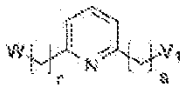
Fórmula IIad



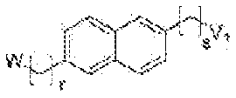
Fórmula IIae



Fórmula IIaf



Fórmula IIag



Fórmula IIah y

Fórmula IIai ;

en donde:

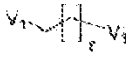
r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

s es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

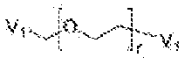
W representa CH_2---~ o (C=O)---~, en donde ---~ es un enlace covalente a X1; y

cada V_1 se selecciona independientemente de NH---†, CH_2---†, y (C=O)---† y cada V_2 es N---†, en donde ---† es un enlace covalente hacia Z1b, Z1a o Z1c sucesivo, siempre que V_1 sea NH---† cuando se conecta a Z1c; y los enlaces covalentes entre las unidades Z1a y Z1b comprenden cada uno independientemente un enlace amina o una unión de amida; y cuando n'=0 y m'=1, Z1a se conjuga directamente con X1 mediante un enlace de amina o enlace amida, y

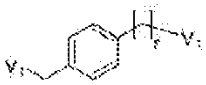
en donde las Fórmulas IIIa-IIIai son:



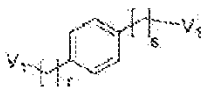
Fórmula IIIa



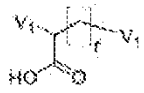
Fórmula IIIb



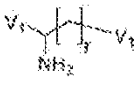
Fórmula IIIc



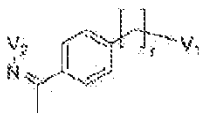
Fórmula IIId



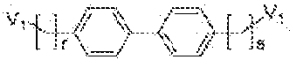
Fórmula IIIe



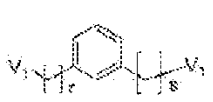
Fórmula IIIf



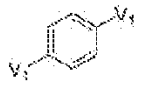
Fórmula IIIg



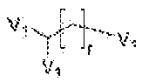
Fórmula IIIh



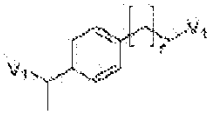
Fórmula IIIi



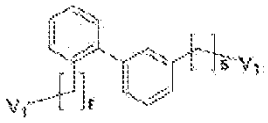
Fórmula IIIj



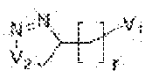
Fórmula IIIk



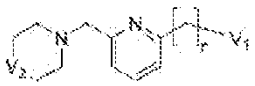
Fórmula IIIl



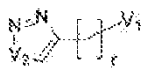
Fórmula IIIm



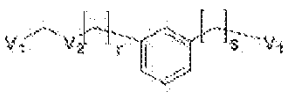
Fórmula IIIn



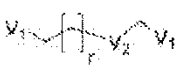
Fórmula IIIo



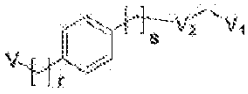
Fórmula IIIp



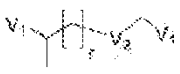
Fórmula IIIq



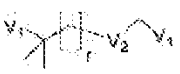
Fórmula IIIr



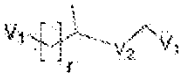
Fórmula IIIs



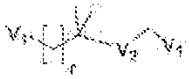
Fórmula IIIt



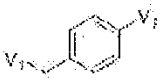
Fórmula IIIu



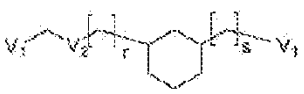
Fórmula IIIv



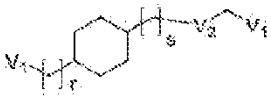
Fórmula IIIw



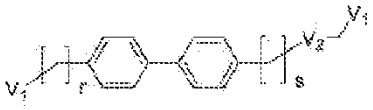
Fórmula IIIx



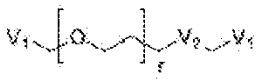
Fórmula IIIy



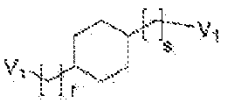
Fórmula IIIz



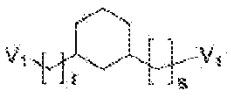
Fórmula IIIaa



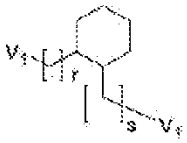
Fórmula IIIab



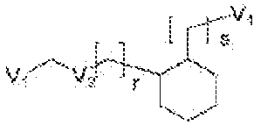
Fórmula IIIac



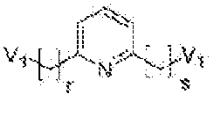
Fórmula IIIad



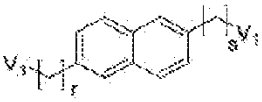
Fórmula IIIae



Fórmula IIIaf

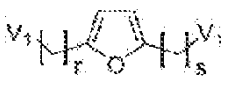


Fórmula IIIag



Fórmula IIIah

y



Fórmula IIIai

;

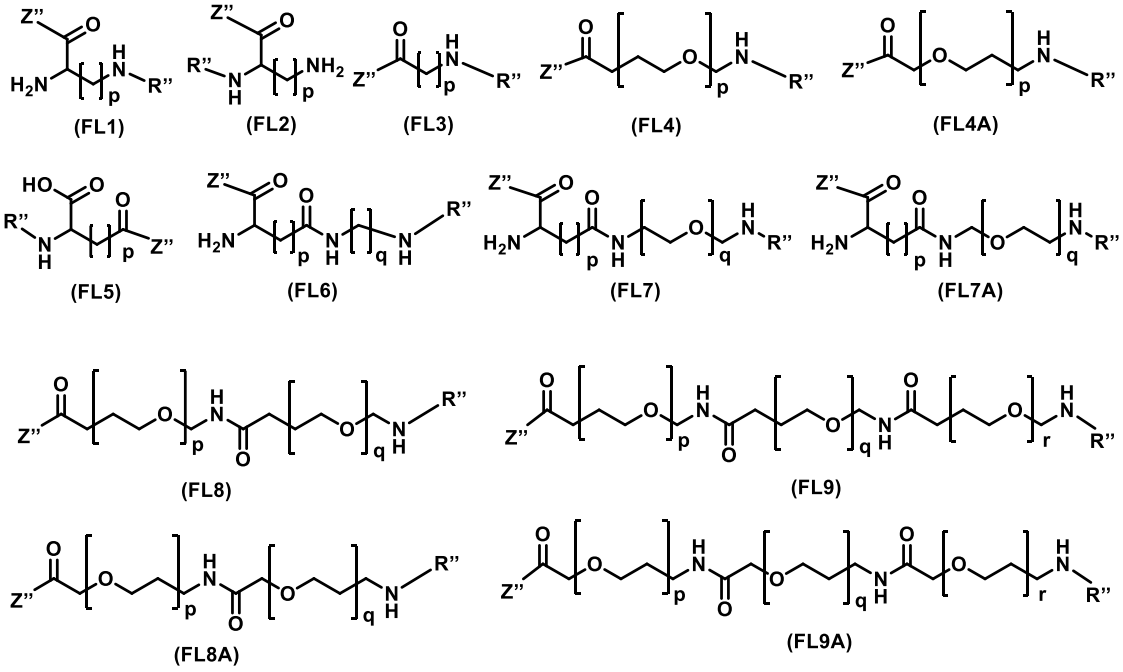
en donde:

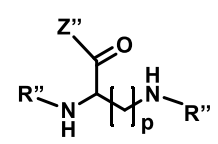
r es 1, 2, 3, 4, o 5;

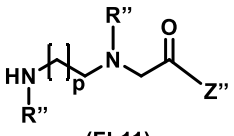
s es 1, 2, 3, 4, o 5; y

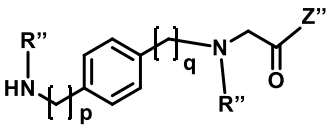
cada V_1 se selecciona independientemente de NH---†, CH_2---†, y (C=O)---† y cada V_2 es N---†, en donde ---† es un enlace covalente hacia Z1b, Z1a o Z1c sucesivo, siempre que V_1 sea NH---† cuando se conecta a Z1c; y los enlaces covalentes entre las unidades Z1a y Z1b comprenden cada uno independientemente un enlace amina o una unión de amida; y cuando n'=0 y m'=1, Z1a se conjuga directamente con X1 mediante un enlace de amina o enlace amida.

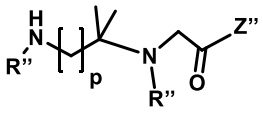
82. El compuesto de la modalidad 75, en donde el al menos un Z1c se conjuga manera covalente indirectamente mediante un enlazador seleccionado de (i) Fórmulas FL1-FL19:

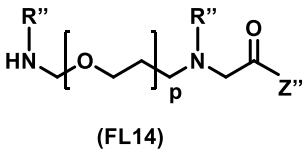


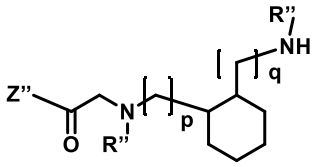

(FL10)

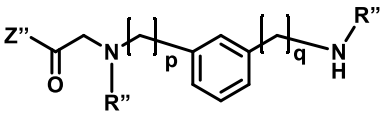

(FL11)

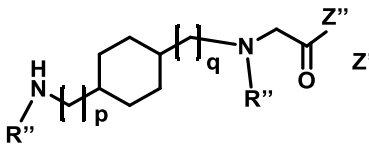

(FL12)

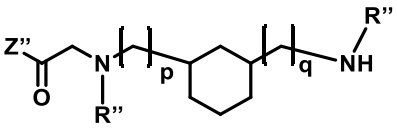

(FL13)


(FL14)

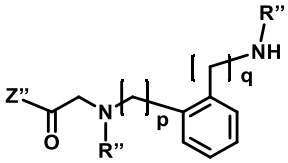

(FL15)


(FL16)


(FL17)


(FL18)

y


(FL19)

;

en donde, en las Fórmulas FL1 a FL19:

Z" representa un punto de unión hacia X1;

R" representa un punto de unión hacia Z1c;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

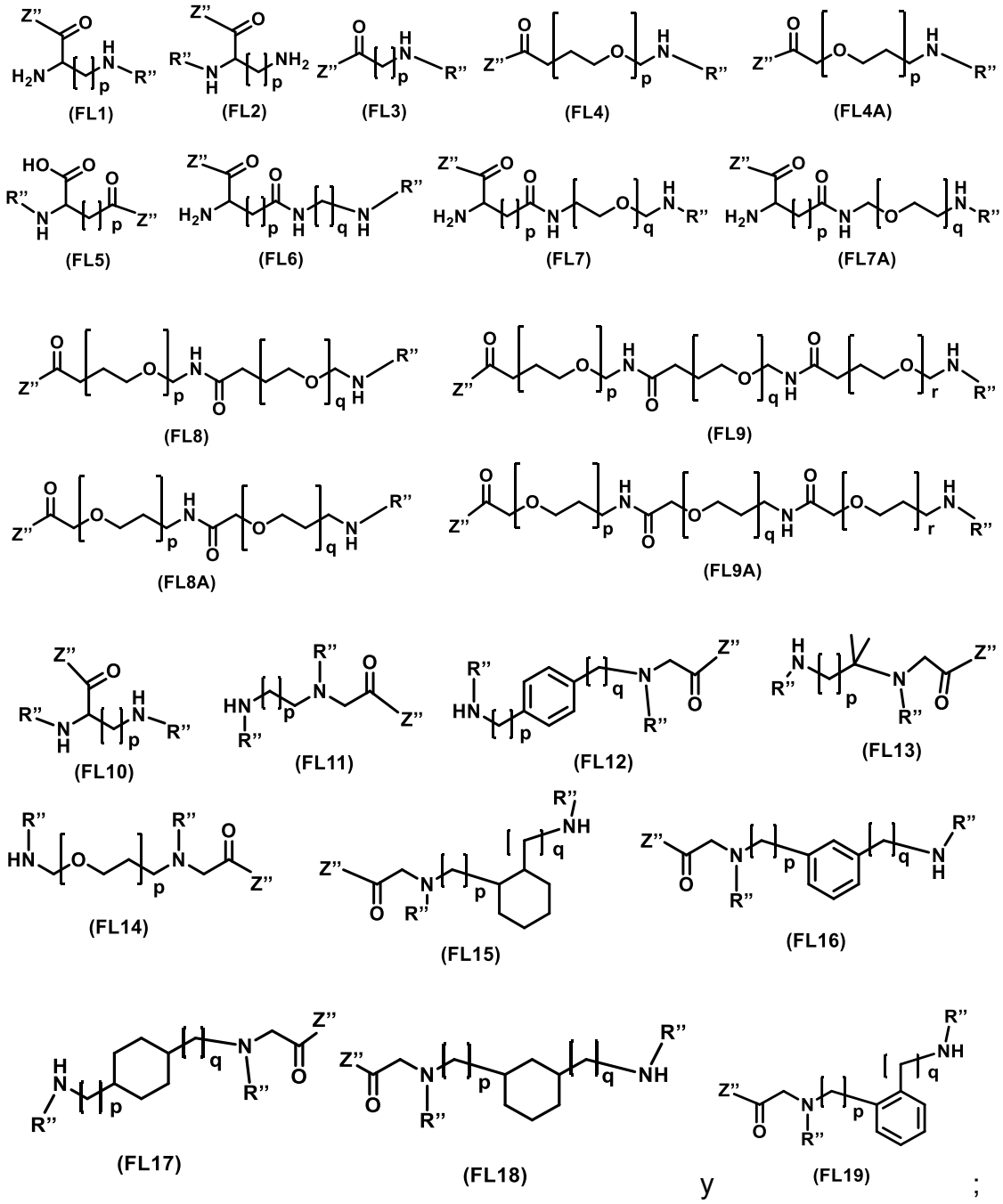
q es 1, 2, 3, 4, o 5,

r es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada; y

(ii) un aminoácido L o D que comprende al menos un grupo amina conjugado directamente con Z1c, en donde un grupo funcional ácido del aminoácido está conjugado hacia X1.

83. El compuesto de la modalidad 75, en donde n' es 1 y cada uno de los Z1b se selecciona independientemente de (i) las Fórmulas FL1-FL19:



y ;

en donde, en las Fórmulas FL1 a FL19:

Z" representa un punto de unión hacia X1;

R" representa un punto de unión hacia Z1c;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

q es 1, 2, 3, 4, o 5,

r es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada; y

(ii) un aminoácido L o D que comprende al menos un grupo amina conjugado directamente con Z1c, en donde un grupo funcional ácido del aminoácido está conjugado hacia X1.

84. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde el compuesto comprende una sustancia farmacológica que comprende una hormona polipeptídica humana del páncreas humano, insulina, glucagón, GLP-1, una somatostatina, un polipéptido inhibidor gástrico, un polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, un péptido híbrido que comprende secuencias de dos o más hormonas polipeptídicas humanas, o un análogo de este.

85. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde:

X1 comprende insulina humana o un análogo de insulina humana que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1 y 3 a 33, y la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2 y 34 a 74, 24047, y 24048;

cada Z1c se selecciona independientemente de FF1, FF10, FF12, FF14, FF15, FF114, FF115, FF116, FF163, FF193, FF194, FF203, FF221-FF231 y se conjuga

covalentemente ya sea de forma directa o indirecta a través de un enlazador, con Z1a y/o Z1b, o con X1;

cada Z1a está independientemente ausente o comprende independientemente una secuencia seleccionada de K, GK, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), KGSHK (sec. con núm. de ident.: 4238), KNSTK (sec. con núm. de ident.: 5085), GKASHK (sec. con núm. de ident.: 12414), GKEEEK (sec. con núm. de ident.: 12677), GKEEHK (sec. con núm. de ident.: 12680), GKGHSK (sec. con núm. de ident.: 13120), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSHK (sec. con núm. de ident.: 13198), GKGSTK (sec. con núm. de ident.: 13205), GKHENK (sec. con núm. de ident.: 13271), GKNSHK (sec. con núm. de ident.: 13982), GKNSTK (sec. con núm. de ident.: 13989), GKQSSK (sec. con núm. de ident.: 14380), GKYQFK (sec. con núm. de ident.: 15128), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043) y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042);

cada uno de dichos ligadores se selecciona de FL1, FL3, FL4 y FL5;

cada m' es independientemente 0 o 1;

cada n' es independientemente 0, 1, 2 o 3;

cada o' es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

cada p' es 1, 2, 3, 4, o 5; y

q' es 1, 2, 3, o 4, en donde cuando cualquiera de n', o', p', o q' es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b, y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes; y

en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1.

86. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde:

X1 comprende la insulina humana o un análogo de insulina humana que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la sec. con núm. de ident.: 1; y la cadena B se selecciona de las sec. con núms. de ident.: 2, 36, 24047, y 24048;

cada Z1c se selecciona independientemente de FF1, FF10, FF12, FF14, FF15, FF114, FF115, FF116, FF193, FF194, FF203 y FF221-FF231 y se conjuga covalentemente ya sea de forma directa o indirecta a través de un ligador, con Z1a y/o Z1b, o con X1;

cada Z1a comprende independientemente una secuencia seleccionada de K, GK, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), KGSHK (sec. con núm. de ident.: 4238), KNSTK (sec. con núm. de ident.: 5085), GKASHK (sec. con núm. de ident.: 12414), GKEEEK (sec. con núm. de ident.: 12677), GKEEHK (sec. con núm. de ident.: 12680), GKGHSK (sec. con núm. de ident.: 13120), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSHK (sec. con núm. de ident.: 13198), GKGSTK (sec. con núm. de ident.: 13205), GKHENK (sec. con núm. de ident.: 13271), GKNSHK (sec. con núm. de ident.: 13982), GKNSTK (sec. con núm. de ident.: 13989), GKQSSK (sec. con núm. de ident.: 14380), GKYQFK (sec. con núm. de ident.: 15128), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de

ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043), y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042);

cada uno de dichos ligadores está independientemente ausente o se selecciona independientemente de FL3 y FL5;

cada m' es independientemente 0 o 1;

cada n' es independientemente 0 o 2;

cada o' es independientemente 1, 2, o 3;

cada p' es 1, 2, o 3; y

q' es 1, 2, o 3, en donde, cuando cualquiera de n', o', p' o q' es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1.

87. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde cada uno de los Z1a está independientemente ausente o comprende independientemente una secuencia seleccionada de K, GK, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), KGSHK (sec. con núm. de ident.: 4238), y GKGSHK (sec. con núm. de ident.: 13198).

88. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde cada uno de los Z1c se selecciona independientemente de FF1, FF10, FF12, FF14, FF15, FF114, FF115,

FF116, y FF221-FF231, y en donde el B_1 y el B_2 se seleccionan independientemente de las Fórmulas F1 y F2.

89. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 71 y 75-76, en donde el B_1 y B_2 se seleccionan independientemente de F2 y F7.

90. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 76-78, en donde al menos un R_1 en B_1 o B_2 es F o CF_3.

91. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde Z1b está independientemente ausente, es FL3 o FL5.

92. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde cada uno de los Z1c se selecciona independientemente de FF10, FF12, FF116, FF221, FF222, y FF224-FF231.

93. El compuesto de la modalidad 76, en donde:

cada B_1 y B_2 se selecciona independientemente de F2 y F7 y se conjuga covalentemente a Z1c usando un enlace amida,

cada Z1b está independientemente ausente; FL3, en donde p es 1, 2, o 3; o FL5, en donde p es 2, 3, o 4;

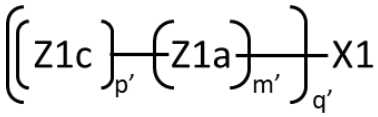
cada FF se selecciona independientemente de FF10, FF12, FF116, FF134, FF163, FF193, FF203, FF221, FF222 y FF224-FF231; en donde cada FF12 y FF222 tiene estereoquímica (*S,R*) o (*S,S*);

cada Z1c se conjuga directa o indirectamente a través de FL3 o FL5 con el grupo amina en una o más cadenas laterales de lisina en X1 o el terminal N en X1; y

X1 es una sustancia farmacológica polipeptídica y/o una insulina que tiene opcionalmente de 0 a 4 residuos reemplazados, insertados o mutados a lisinas, y en donde cada una de las lisinas se conjuga directa o indirectamente con un Z1c.

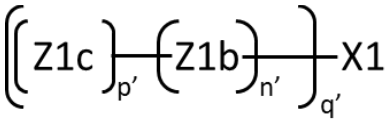
94. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde Z1c es FF224, n' es 0, y Z1a es un aminoácido que contiene amina.

95. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 71-94, en donde el compuesto se selecciona de:



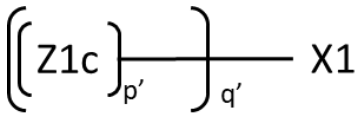
;

IA



; y

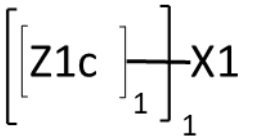
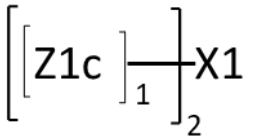
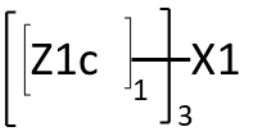
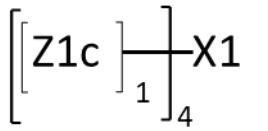
IB

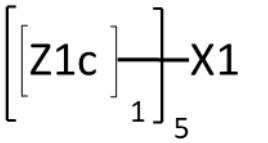
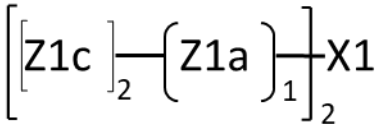


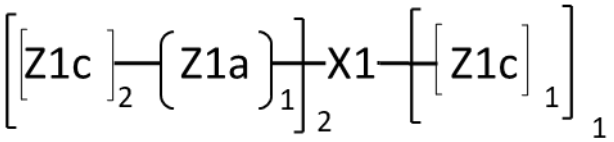
.

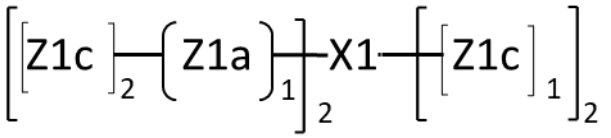
IC

96. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 71-94, en donde el compuesto se selecciona de:

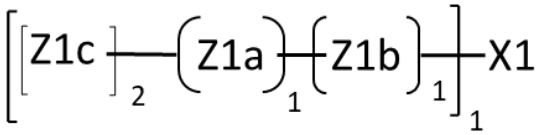

;

;

;

;


;

;

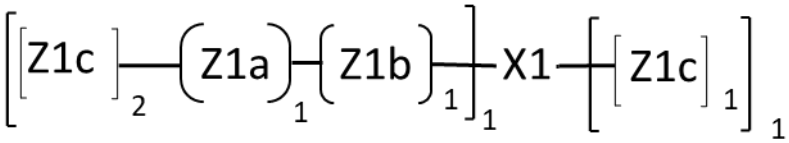

;


;

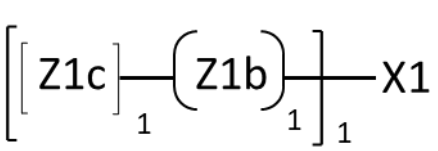
10



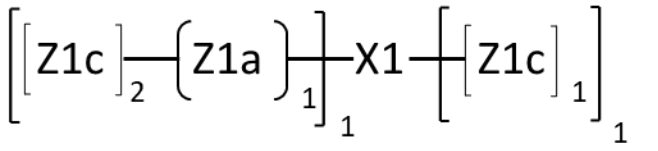
;



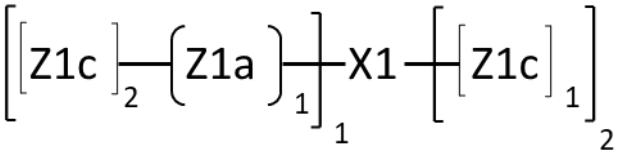
;



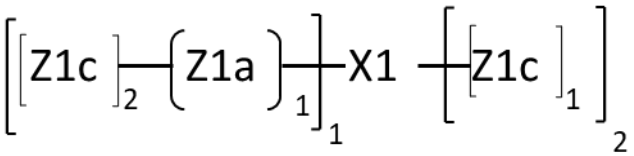
;



;

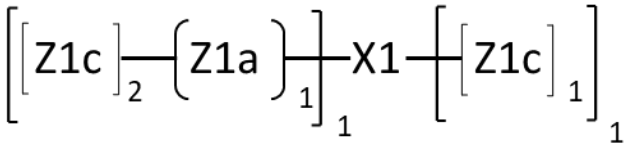


; y

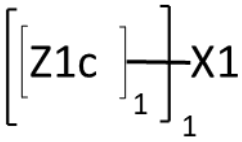


.

97. El compuesto de la modalidad 96, en donde el compuesto se selecciona de

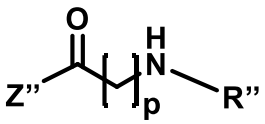


y



.

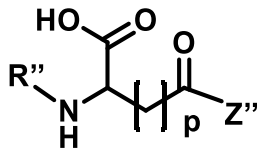
98. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde Z1c se conjuga covalentemente directamente a X1 mediante un enlazador, y en donde el enlazador se selecciona independientemente entre ácido gamma-glutámico, beta-alanina, y



(FL3)

la Fórmula FL3,

en donde p es 1, 2, o 3; y



(FL5)

la Fórmula FL5,

en donde p es 2, 3, o 4.

99. El compuesto de la modalidad 71 o 75, en donde X1 es OH o NH_2, y el compuesto comprende además una sustancia farmacológica conjugada covalentemente directa o indirectamente con el compuesto.

100. Un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, o derivado isotópico de este del compuesto de una cualquiera de las modalidades 66-71.

101. Un compuesto que comprende X1 y uno o más Z1c, o un tautómero, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, o un derivado isotópico de estos,

en donde:

X1 comprende:

(v) NH_2 u OH;

(vi) una sustancia farmacológica que comprende una amina;

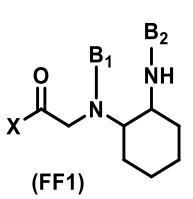
(vii) una sustancia farmacológica que se conjuga covalentemente con un enlazador que contiene amina; o

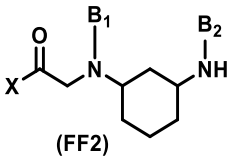
(viii) una amina configurada para conjugarse covalentemente con una sustancia farmacológica;

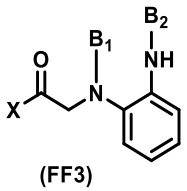
en donde cada Z1c se conjuga covalente, directa o indirectamente, con una amina en X1 o con OH cuando X1 es OH, y

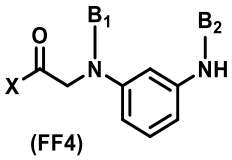
en donde cada Z1c se selecciona independientemente de:

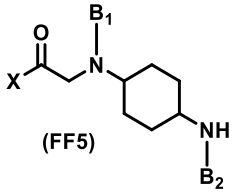
l) Fórmulas FF1-FF48, en donde las Fórmulas FF1-FF48 son:

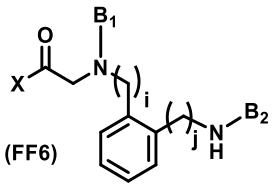

(FF1)

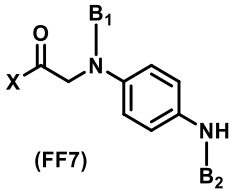

(FF2)

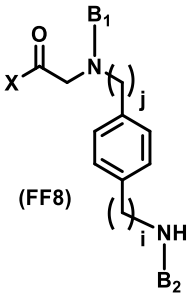

(FF3)

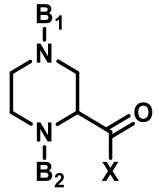

(FF4)

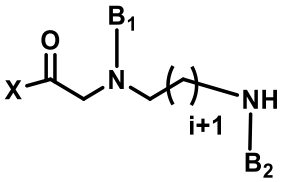

(FF5)

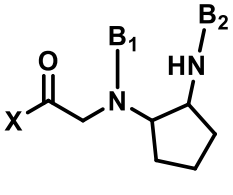

(FF6)

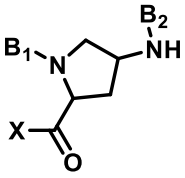

(FF7)

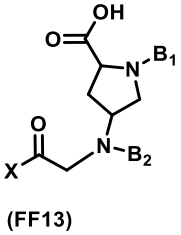

(FF8)

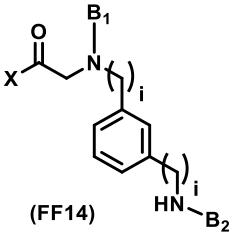

(FF9)

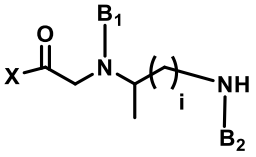

(FF10)

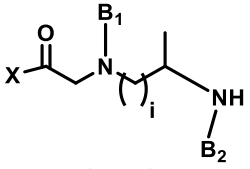

(FF11)

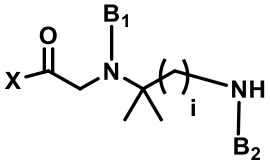

(FF12)

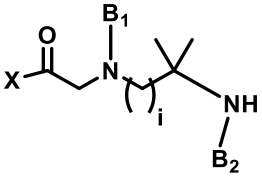

(FF13)

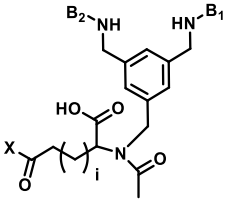

(FF14)

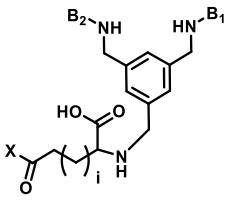

(FF15)

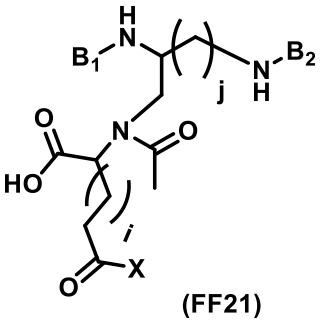

(FF16)


(FF17)

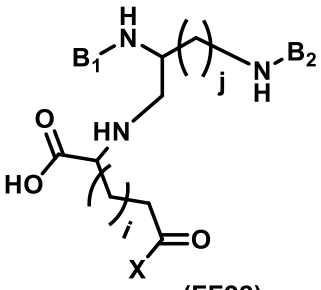

(FF18)


(FF19)

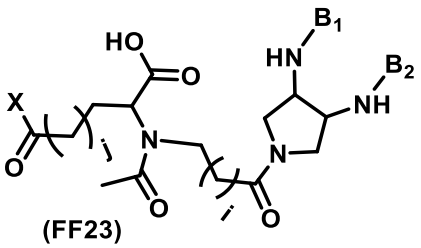

(FF20)



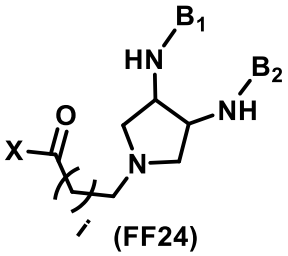
(FF21)



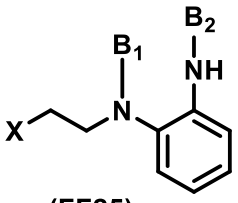
(FF22)



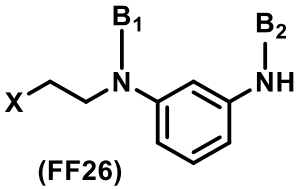
(FF23)



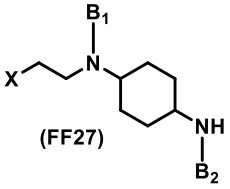
(FF24)



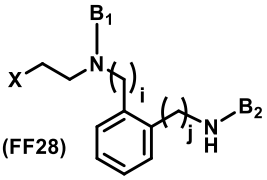
(FF25)



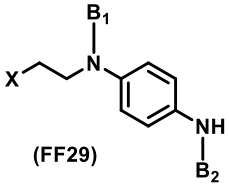
(FF26)



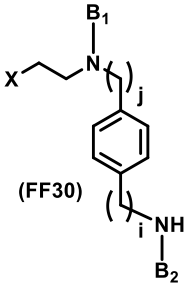
(FF27)



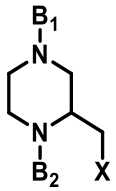
(FF28)



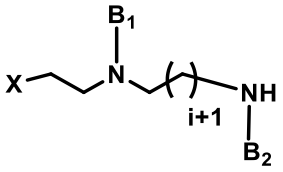
(FF29)



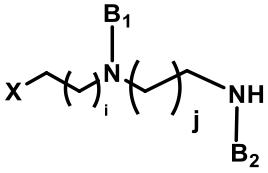
(FF30)



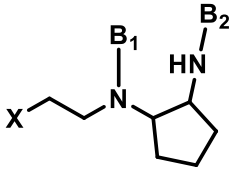
(FF31)



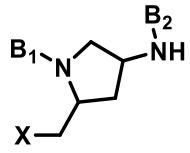
(FF32)



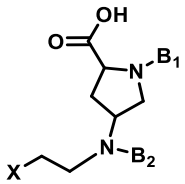
(FF33)



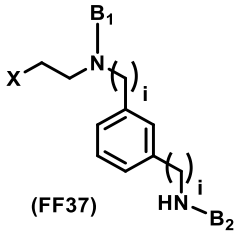
(FF34)



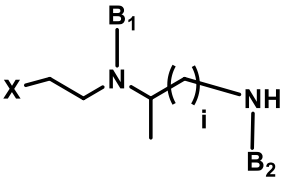
(FF35)



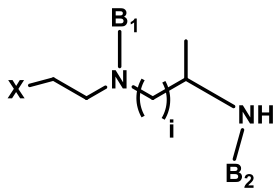
(FF36)

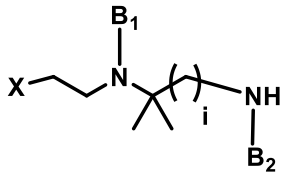


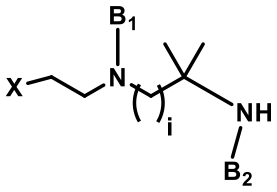
(FF37)

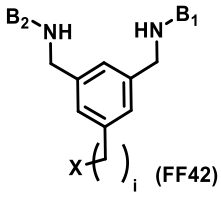


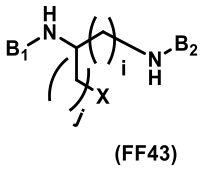
(FF38)

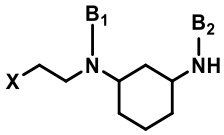

(FF39)

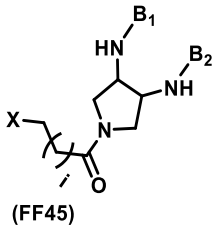

(FF40)

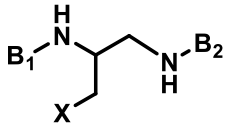

(FF41)

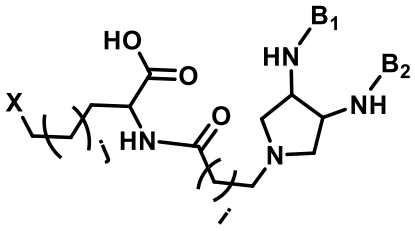

(FF42)


(FF43)

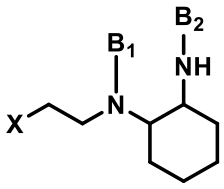

(FF44)


(FF45)


(FF46)


(FF47)

y


(FF48);

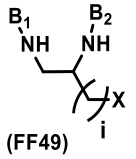
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

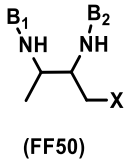
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

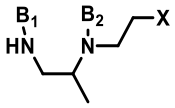
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

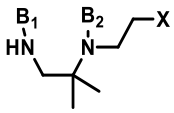
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

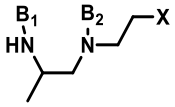
m) Fórmulas FF49-FF88, en donde las Fórmulas FF49-FF88 son:

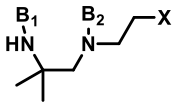

(FF49)

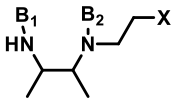

(FF50)

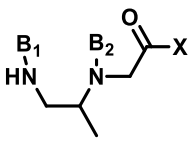

(FF51)

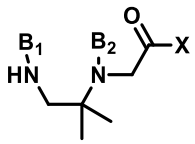

(FF52)

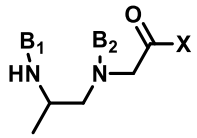

(FF53)

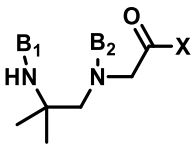

(FF54)

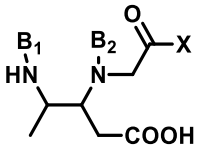

(FF55)

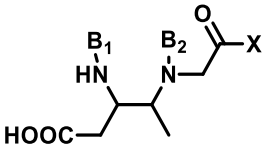

(FF56)

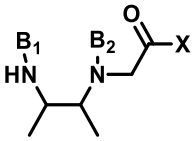

(FF57)

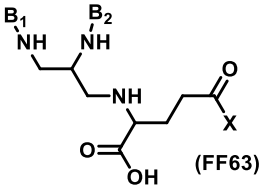

(FF58)

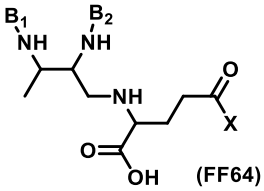

(FF59)

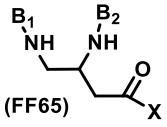

(FF60)

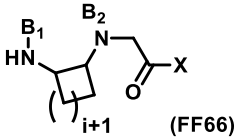

(FF61)

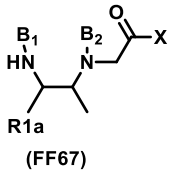

(FF62)

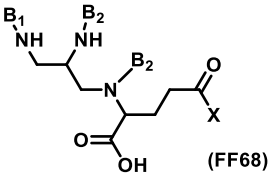

(FF63)

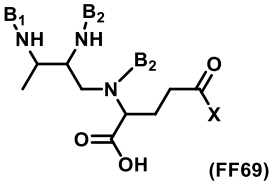

(FF64)

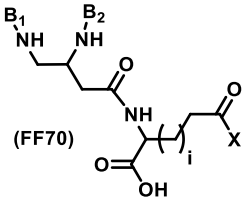

(FF65)

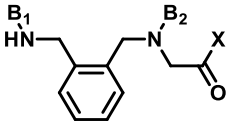

(FF66)

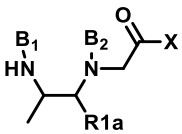

(FF67)

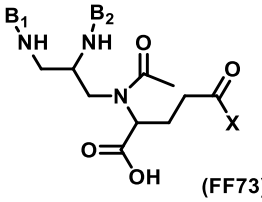

(FF68)

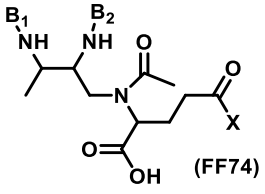

(FF69)

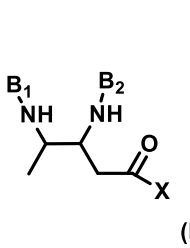

(FF70)

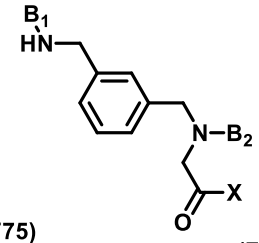

(FF71)

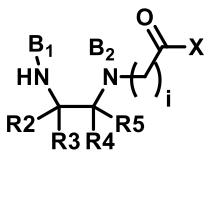

(FF72)

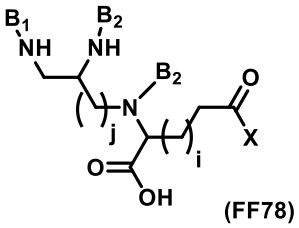

(FF73)

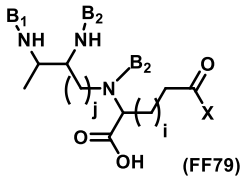

(FF74)

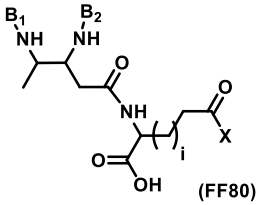

(FF75)

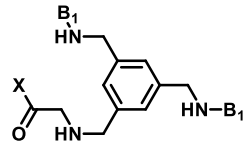

(FF76)

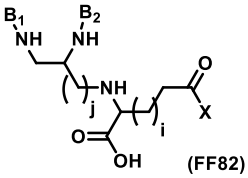

(FF77)

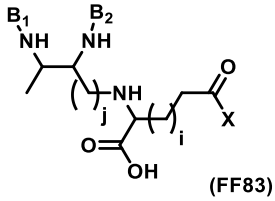

(FF78)

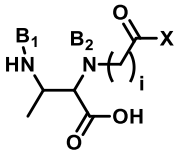

(FF79)

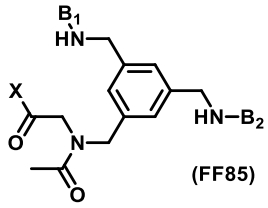

(FF80)

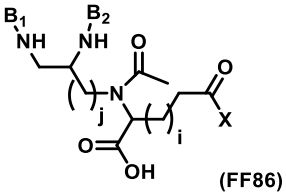

(FF81)

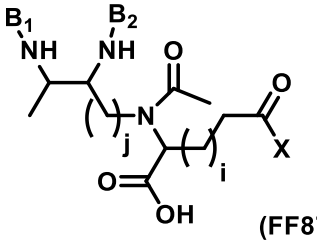

(FF82)

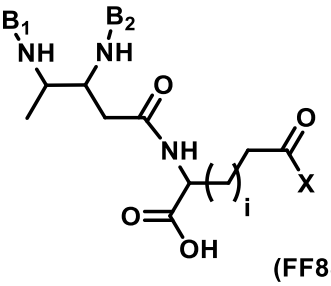

(FF83)


(FF84)


(FF85)


(FF86)


(FF87) y


(FF88);

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

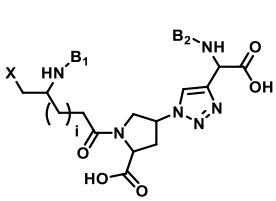
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

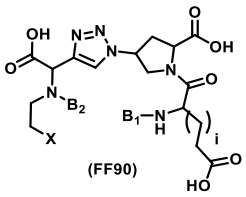
R1a se selecciona de COOH, CH_3, H y OH;

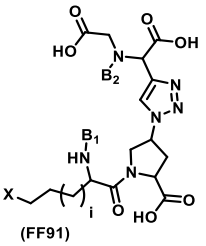
R2, R3, R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de CH_3, H, OH, y COOH, y al menos uno de R2, R3, R4 y R5 es CH_3 u OH; y

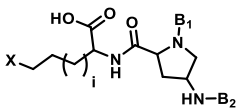
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

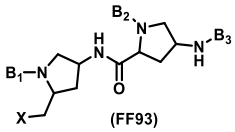
n) Fórmulas FF89-FF112, en donde las Fórmulas FF89-FF112 son:

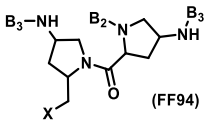

(FF89)

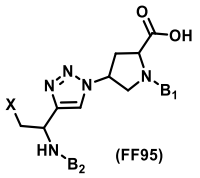

(FF90)

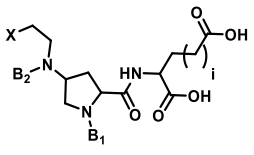

(FF91)

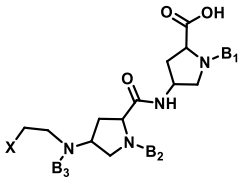

(FF92)

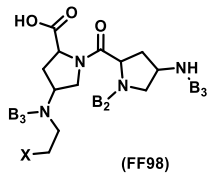

(FF93)

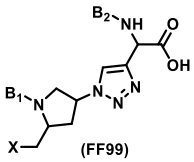

(FF94)

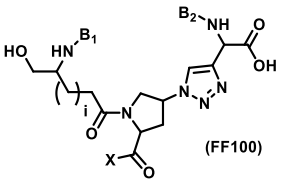

(FF95)

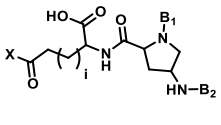

(FF96)

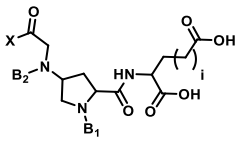

(FF97)

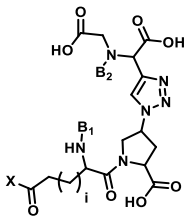

(FF98)

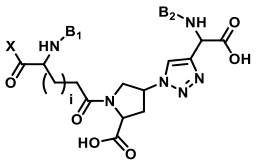

(FF99)

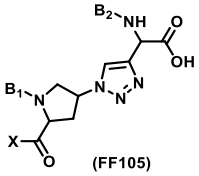

(FF100)

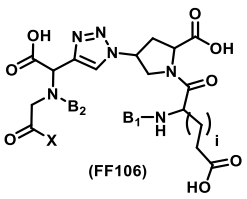

(FF101)

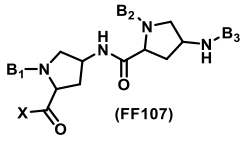

(FF102)

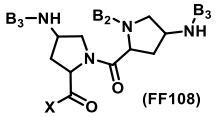

(FF103)

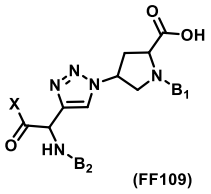

(FF104)

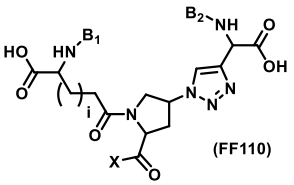

(FF105)

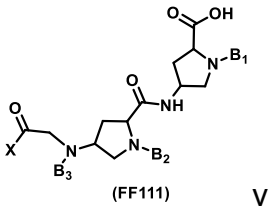

(FF106)


(FF107)

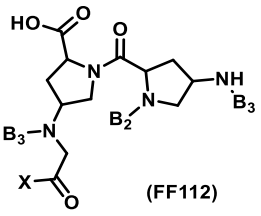

(FF108)


(FF109)


(FF110)


(FF111)

y


(FF112)

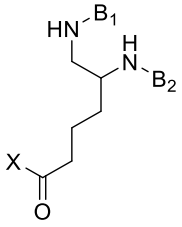
;

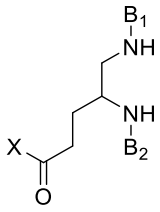
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

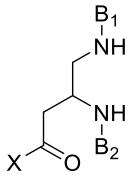
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

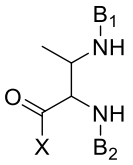
B_1, B_2 y B_3, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro, un derivado de ácido carboxílico o un H, en donde en cada estructura FF89-FF112 que contiene grupos B1, B2 y B3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente un grupo aromático que contiene boro;

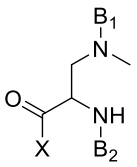
o) Fórmulas FF113-FF136, en donde las Fórmulas FF113-FF136 son:

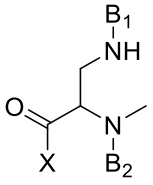

(FF113)

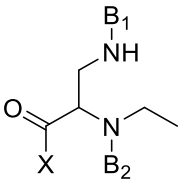

(FF114)

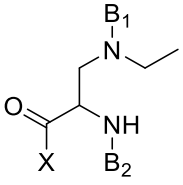

(FF115)

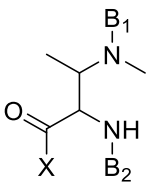

(FF116)

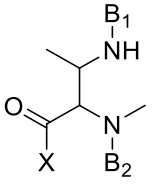

(FF117)

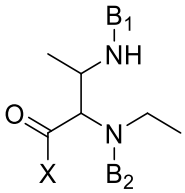

(FF118)


(FF119)

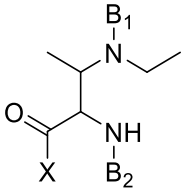

(FF120)


(FF121)

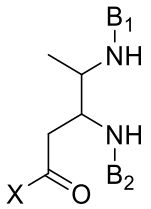

(FF122)



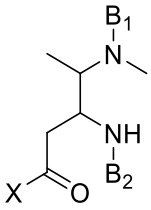
(FF123)



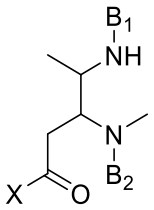
(FF124)



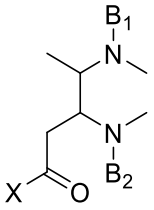
(FF125)



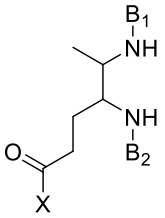
(FF126)



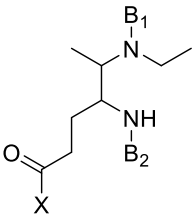
(FF127)



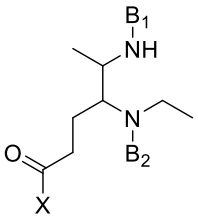
(FF128)



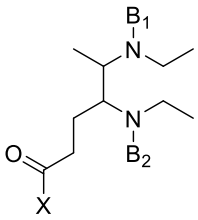
(FF129)



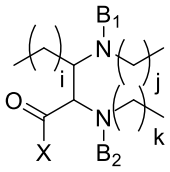
(FF130)



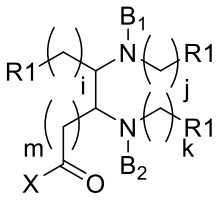
(FF131)



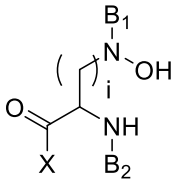
(FF132)



(FF133)

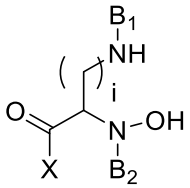


(FF134)



(FF135)

y



(FF136)

;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

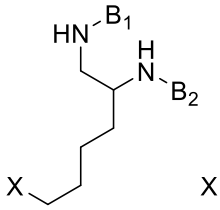
m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo,

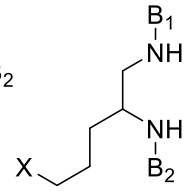
cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo, o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

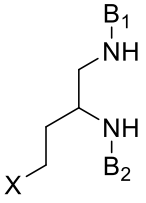
p) Fórmulas FF137-FF160, en donde las Fórmulas FF137-FF160 son:



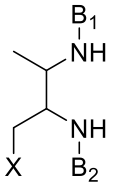
(FF137)



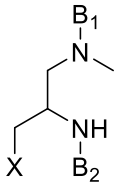
(FF138)



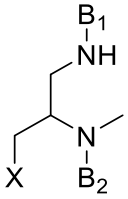
(FF139)



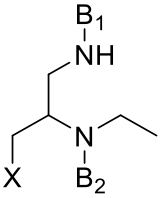
(FF140)



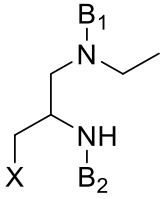
(FF141)



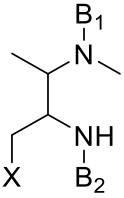
(FF142)



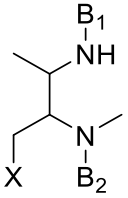
(FF143)



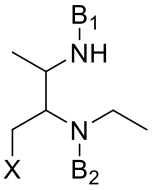
(FF144)



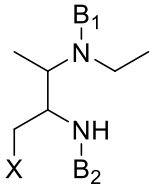
(FF145)



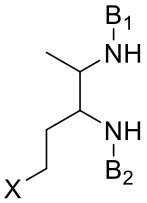
(FF146)



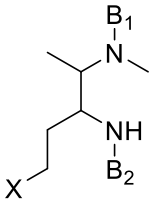
(FF147)



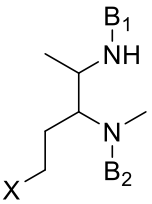
(FF148)



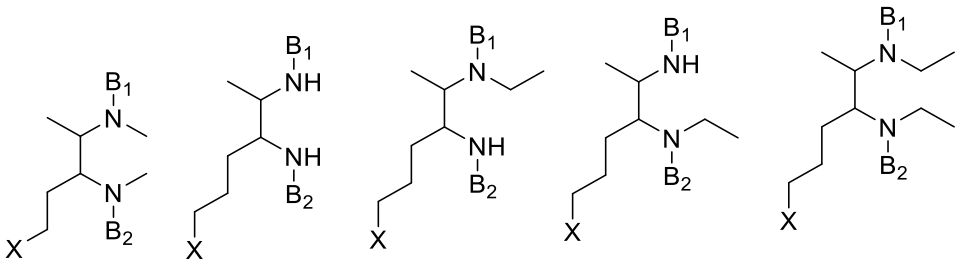
(FF149)



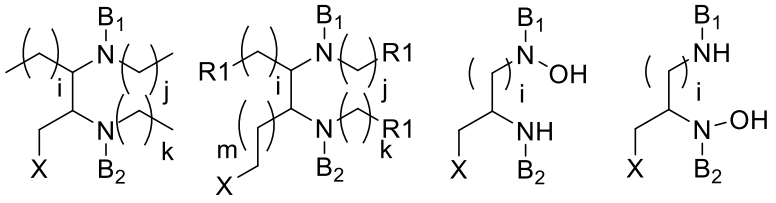
(FF150)



(FF151)



(FF152) (FF153) (FF154) (FF155) (FF156)



(FF157) (FF158) (FF159) y (FF160) ;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

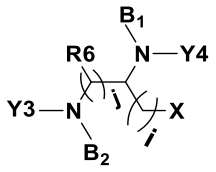
k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

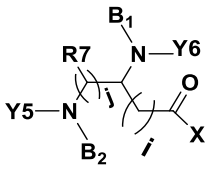
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo, o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

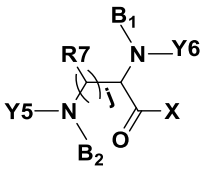
q) Fórmulas FF161-FF164, en donde las Fórmulas FF161-FF164 son:



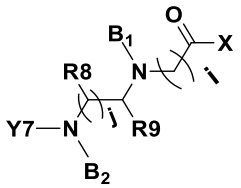
(FF161)



(FF162)



(FF163)



(FF164)

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 1, 2, 3, 4, o 5;

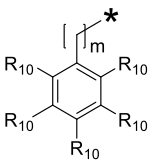
cada R6, R7, R8, y R9 para diferentes valores de j se selecciona independientemente de H, CF_3, CH_3, CHF_2 y $(CH_2)_mCH_3$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5;

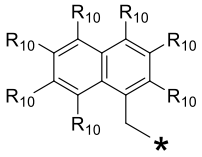
Y3, Y4, Y5, Y6 e Y7 se seleccionan cada uno independientemente de H, CH_2-X4 y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

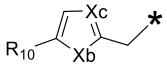
en donde X4 se selecciona de -COOH, $-(CH_2)_mCOOH$, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada X4 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; en donde m es 1, 2, 3, 4, o 5;

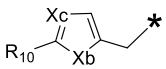
en donde al menos uno de Y5, Y6 e Y7 en las Fórmulas FF162 y FF163 no es H y al menos uno de Y7, R8 y R9 en FF164 no es H; y

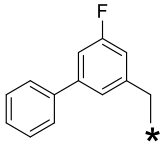
en donde las Fórmulas IV-1 a IV-135 son:

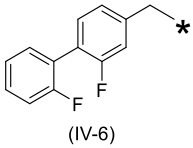

(IV-1)

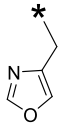

(IV-2)

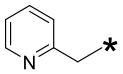

(IV-3)

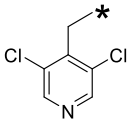

(IV-4)

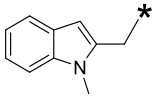

(IV-5)

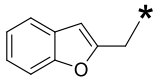

(IV-6)

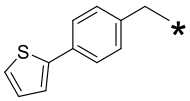

(IV-7)

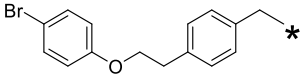

(IV-8)

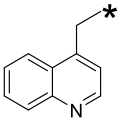

(IV-9)

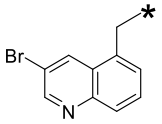

(IV-10)

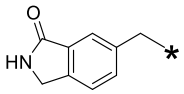

(IV-11)

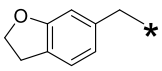

(IV-12)

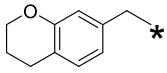

(IV-13)

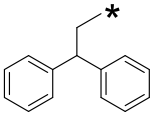

(IV-14)

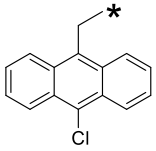

(IV-15)

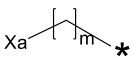

(IV-16)

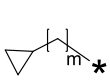

(IV-17)

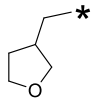

(IV-18)

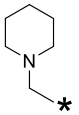

(IV-19)


(IV-20)


(IV-21)

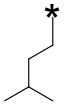

(IV-22)

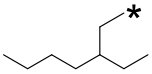

(IV-23)

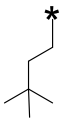

(IV-24)

(IV-25)

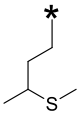
(IV-26)

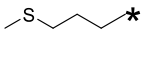

(IV-27)

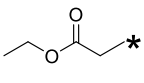

(IV-28)

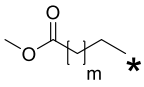

(IV-29)

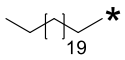
(IV-30)

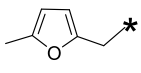

(IV-31)

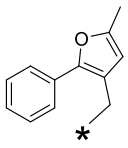

(IV-32)

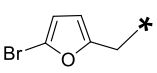

(IV-33)

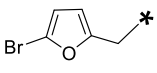

(IV-34)

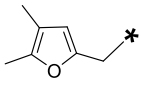

(IV-35)

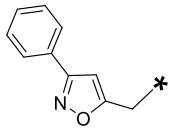

(IV-36)

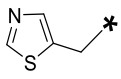

(IV-37)

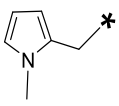

(IV-38)

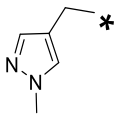

(IV-39)

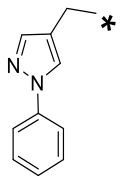

(IV-40)

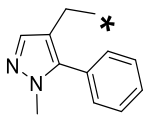

(IV-41)

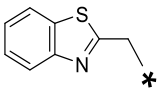

(IV-42)

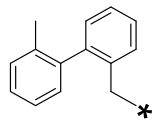

(IV-43)


(IV-44)

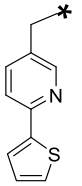

(IV-45)


(IV-46)

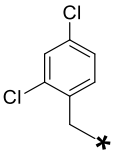

(IV-47)



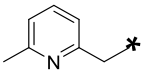
(IV-48)



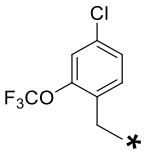
(IV-49)



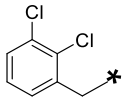
(IV-50)



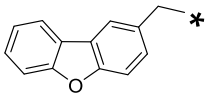
(IV-51)



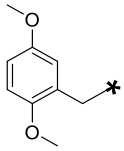
(IV-52)



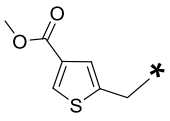
(IV-53)



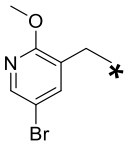
(IV-54)



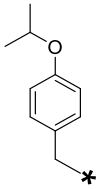
(IV-55)



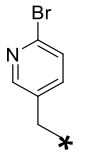
(IV-56)



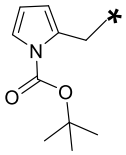
(IV-57)



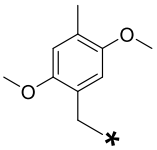
(IV-58)



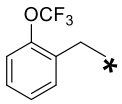
(IV-59)



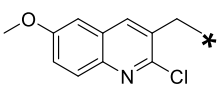
(IV-60)



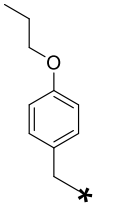
(IV-61)



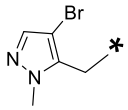
(IV-62)



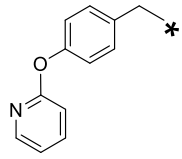
(IV-63)



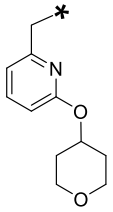
(IV-64)



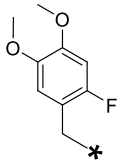
(IV-65)



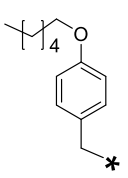
(IV-66)



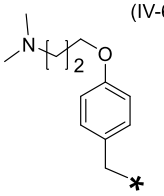
(IV-67)



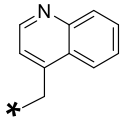
(IV-68)



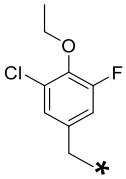
(IV-69)



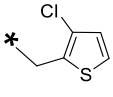
(IV-70)



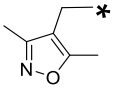
(IV-71)



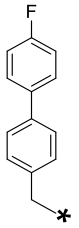
(IV-72)



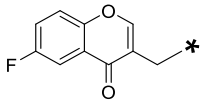
(IV-73)



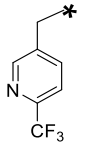
(IV-74)



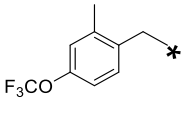
(IV-75)



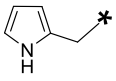
(IV-76)



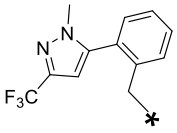
(IV-77)



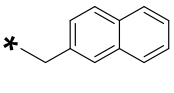
(IV-78)



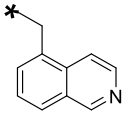
(IV-79)



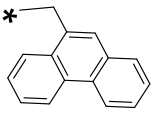
(IV-80)



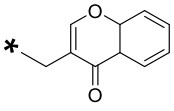
(IV-81)



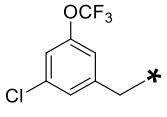
(IV-82)



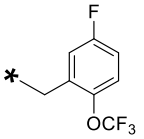
(IV-83)



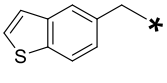
(IV-84)



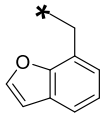
(IV-85)



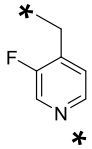
(IV-86)



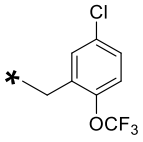
(IV-87)



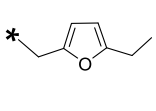
(IV-88)

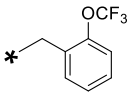


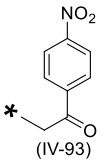
(IV-89)

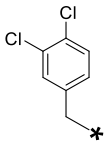


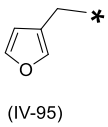
(IV-90)

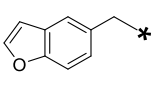

(IV-91)

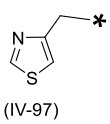

(IV-92)

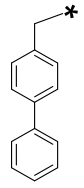

(IV-93)

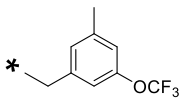

(IV-94)

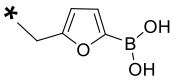

(IV-95)

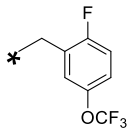

(IV-96)

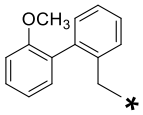

(IV-97)

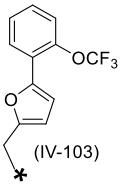

(IV-98)

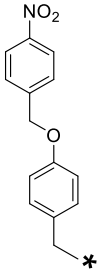

(IV-99)

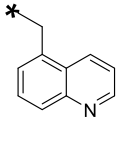

(IV-100)

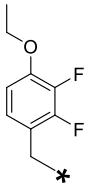

(IV-101)

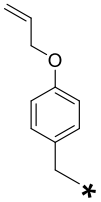

(IV-102)

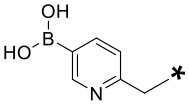

(IV-103)

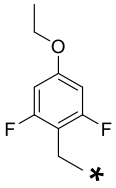

(IV-104)

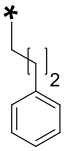

(IV-105)

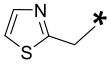

(IV-106)

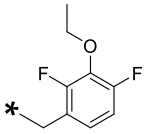

(IV-107)

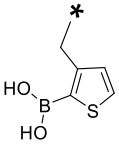

(IV-108)

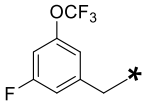

(IV-109)

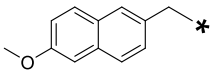

(IV-110)

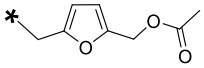

(IV-111)

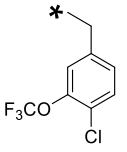

(IV-112)

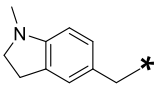

(IV-113)

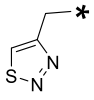

(IV-114)

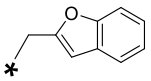

(IV-115)

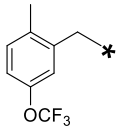

(IV-116)

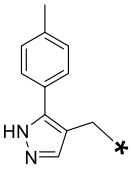

(IV-117)

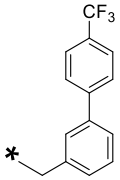

(IV-118)

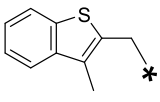

(IV-119)

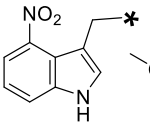

(IV-120)

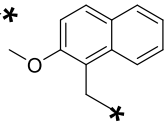

(IV-121)

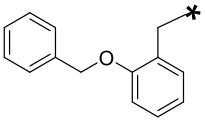

(IV-122)

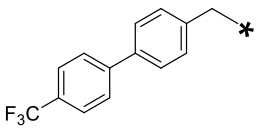

(IV-123)

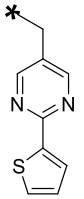

(IV-124)

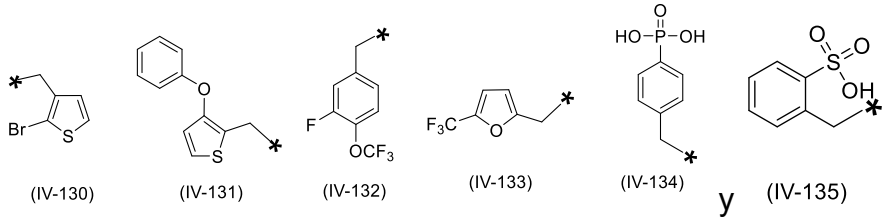

(IV-125)


(IV-126)


(IV-127)


(IV-128)


(IV-129)



(IV-130) (IV-131) (IV-132) (IV-133) (IV-134) y (IV-135) ;

en donde Xa representa CH=O, CHF_2, CF_3, CH_2SH, COOH, CH_2OH, CH_2NO_2, CH_2NH_2, CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH((CH_2)_3\text{-}CH_3)_2$ o $CH(CH_2\text{-}CH_3)_2$;

Xb representa O, NH, CH_2, o S;

Xc representa CH o N;

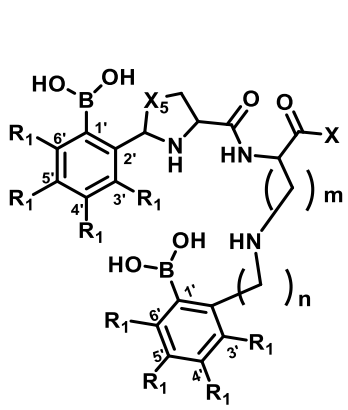
cada R_{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH=O, OH, COOH, y $(CH_2)_nCH_3$,

m es 1, 2, 3, 4, o 5; y n es 1, 2, 3, 4, o 5;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

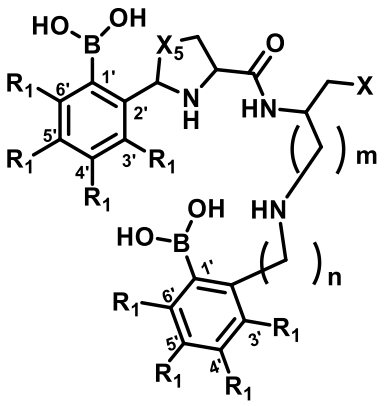
* en las Fórmulas IV-1 a IV-135 representa un punto de unión a las Fórmulas FF161-164 correspondientes;

r) Fórmulas FF165-FF166, en donde las Fórmulas FF165-FF166 son:



(FF165)

y



(FF166)

;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

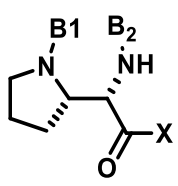
m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

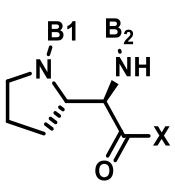
X5 es S, O, o NH; y

cada R_1 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

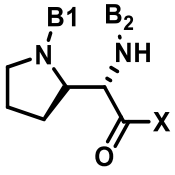
s) Fórmulas FF167-FF192, en donde las Fórmulas FF167-FF192 son:



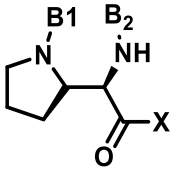
(FF167)



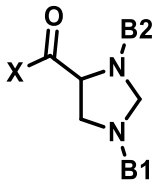
(FF168)



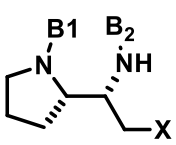
(FF169)

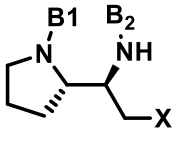


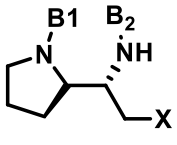
(FF170)

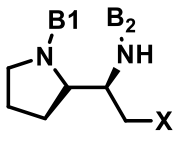


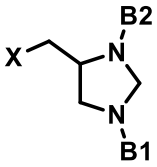
(FF171)

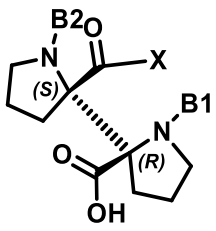

(FF172)

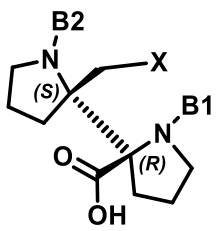

(FF173)

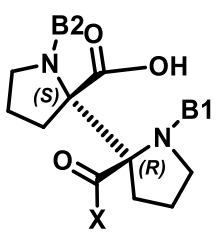

(FF174)

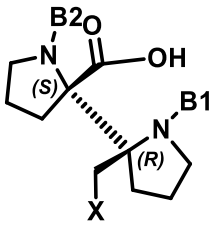

(FF175)

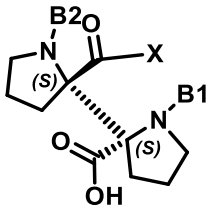

(FF176)

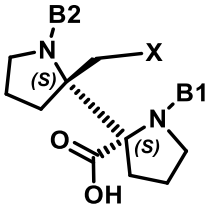

(FF177)

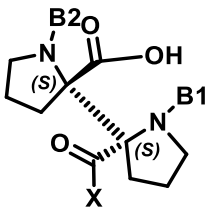

(FF178)

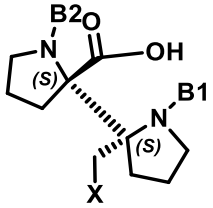

(FF179)

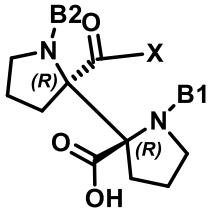

(FF180)

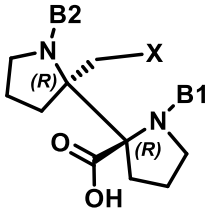

(FF181)

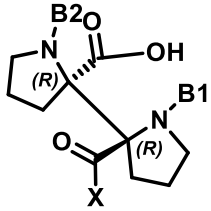

(FF182)

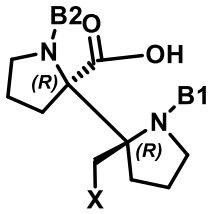

(FF183)

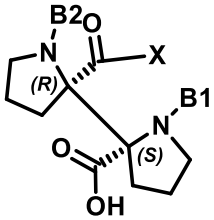

(FF184)

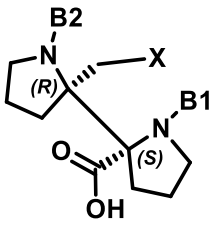

(FF185)

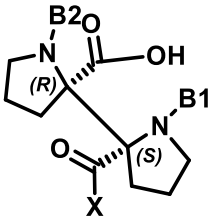

(FF186)

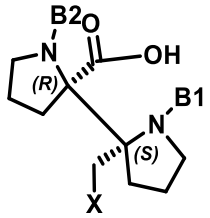

(FF187)


(FF188)


(FF189)


(FF190)


(FF191)

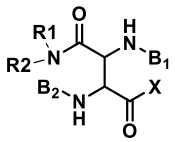

(FF192)

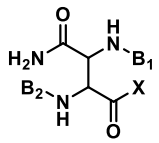
y ;

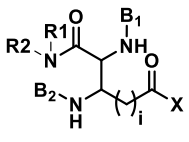
en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

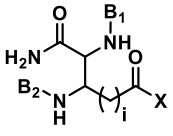
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

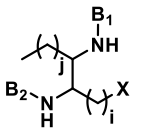
t) Fórmulas FF193-FF209, en donde las Fórmulas FF193-FF209 son:

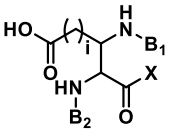

FF193

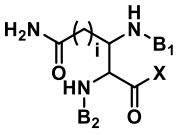

FF194

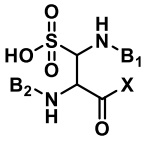

FF195

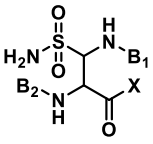

FF196

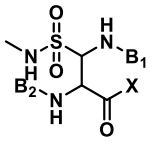

FF197

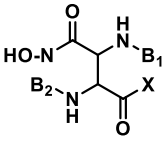

FF198

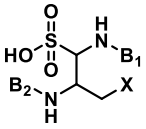

FF199

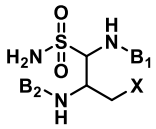

FF200

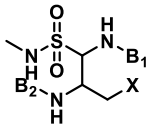

FF201

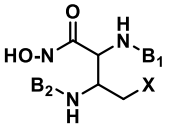

FF202

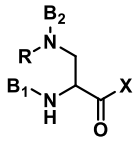

FF203

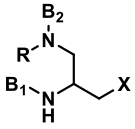

FF204


FF205


FF206


FF207


FF208


FF209

;

en donde R en FF208 y FF209 es un alquilo, arilo o haluro que se conjuga covalentemente a través de al menos un grupo CH_2 con el grupo amino en la cadena lateral de FF208 o FF209,

R1 y R2 se seleccionan independientemente de H, CH_3, alquilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

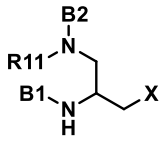
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH; y

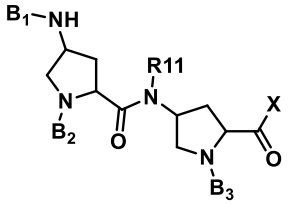
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

u) Fórmulas FF210-FF224, en donde las Fórmulas FF210-FF224 son:

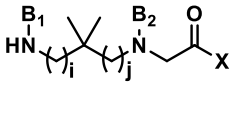
FF210



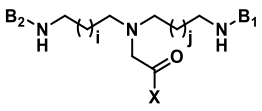
FF211



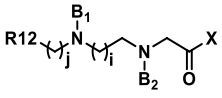
FF212



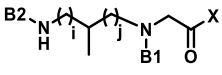
FF213



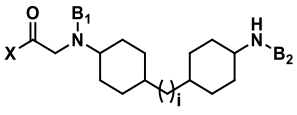
FF214



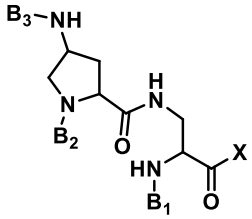
FF215



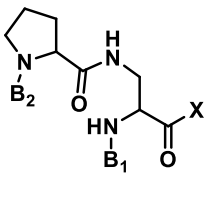
FF216



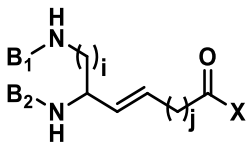
FF217



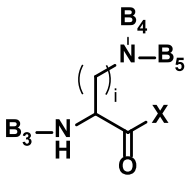
FF218



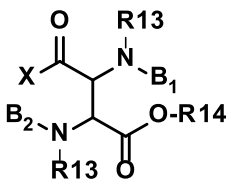
FF219



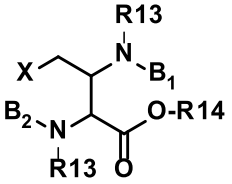
FF220



FF221



FF222



FF223

, y FF224 ;

en donde R11 en FF210 a FF212 se selecciona de las Fórmulas IV-1 a IV-135 y R12 se selecciona de una amina, un hidroxilo, un alquilo, y un grupo haluro;

en donde cada R13 se selecciona independientemente de H, CH_3, alquilo, arilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135; R14 se selecciona de H, CH_3, alquilo, arilo y heteroarilo;

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

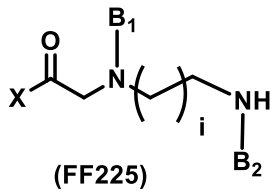
X'' representa un punto de unión covalente a una amina --N en el compuesto, en donde -- representa un enlace covalente único a un grupo CH_2 o CH en el compuesto;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

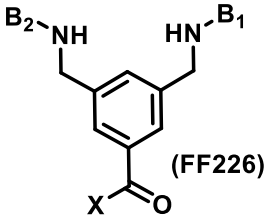
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada uno de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6 representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde en cada estructura FF que contiene grupos B_1, B_2 y B_3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

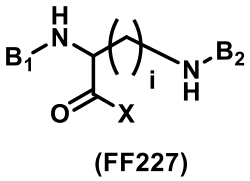
v) Fórmulas FF225-FF231, en donde las Fórmulas FF225-FF231 son:



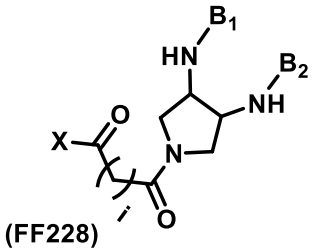
(FF225)



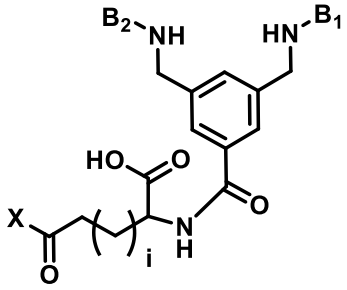
(FF226)



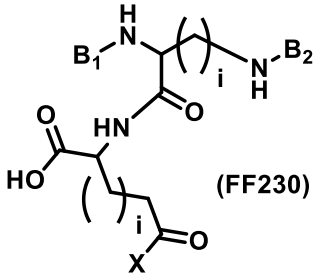
(FF227)



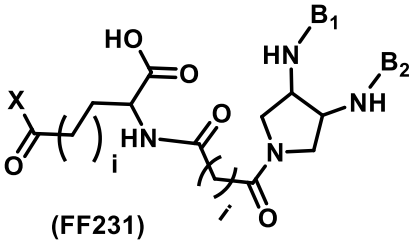
(FF228)



(FF229)



(FF230)



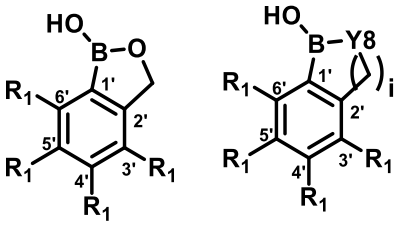
(FF231)

en donde X representa un punto de unión covalente ya sea directamente a una amina en X1 o a una amina que está conjugada de manera covalente directa o indirectamente con X1, o con OH cuando X1 es OH;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde B_1 y B_2 en las Fórmulas FF225-FF231 no son un ácido borónico o un grupo aromático que contiene boro F2 o F6,

en donde las Fórmulas F2 y F6 son:



(F2) y (F6) ;

R_1 en la posición 4’ o la posición 5’ representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c;

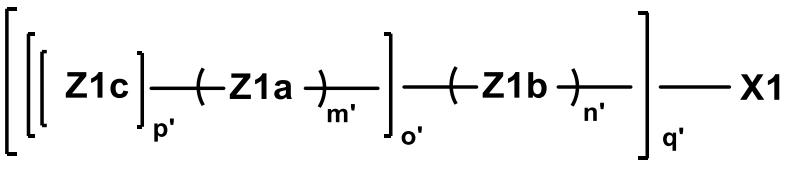
cero, uno, o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3, y/o SO_2CF_3, y cada R_1 restante representa H;

Y8 es O; y

i es 1; y

en donde al menos una amina primaria o secundaria en FF1-FF223 y FF225-231 se conjuga covalentemente con B_6.

102. El compuesto de la modalidad 101, en donde el compuesto es un conjugado molecular representado por la siguiente fórmula, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



caracterizados porque

X1 comprende:

(i) NH_2 u OH,

(ii) una sustancia farmacológica polipeptídica que comprende una amina,

(iii) una sustancia farmacológica polipeptídica que se conjuga covalentemente con un enlazador que contiene amina, o

(iv) una amina configurada para conjugarse covalentemente con una sustancia farmacológica polipeptídica;

cada Z1c se selecciona independientemente de las Fórmulas FF1-FF231;

cada Z1a comprende independientemente de 1 a 50 aminoácidos conectados entre sí mediante enlaces amida o peptídicos;

cada Z1b es independientemente un enlazador de molécula pequeña;

cada m’ es independientemente 0 o 1;

cada n' es independientemente 0 o un número entero positivo;

cada o’ es independientemente un número entero mayor o igual a 1;

cada p’ es un número entero positivo; y

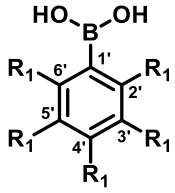
q’ es un número entero positivo de al menos 1 y no más de dos veces la cantidad total de grupos amina en X1, en donde, cuando cualquiera de n’, o’, p’ o q’ es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1; y

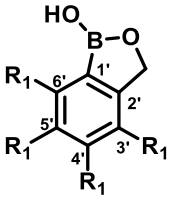
en donde opcionalmente el conjugado molecular puede comprender uno o más isótopos en cualquier posición del conjugado molecular.

103. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde el compuesto comprende al menos uno de B_1, B_2 y B_3 seleccionados independientemente de las Fórmulas F1-F11 o en donde el compuesto comprende al menos uno de B_4, B_5 y B_6 seleccionados independientemente de las Fórmulas F1-F11,

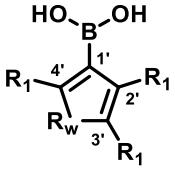
en donde las Fórmulas F1-F11 son:



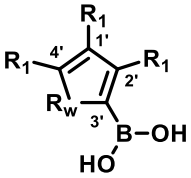
(F1)



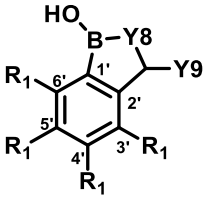
(F2)



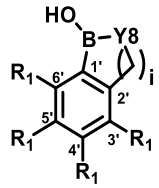
(F3)



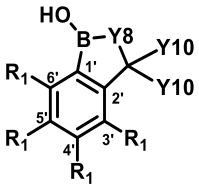
(F4)



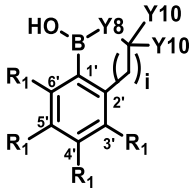
(F5)



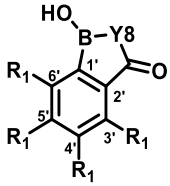
(F6)



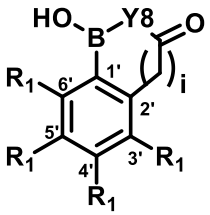
(F7)



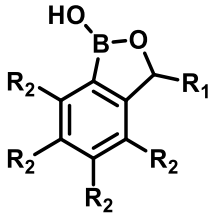
(F8)



(F9)



(F10), y



(F11);

en donde para B_1, B_2 y B_3:

un R_1 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de $Z1_C$ y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de $Z1_C$, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde,

para las Fórmulas F3-F4:

R_w es O o S;

para las Fórmulas F5-F10:

cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; o

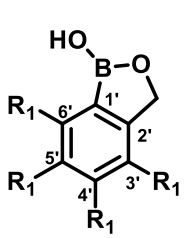
cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

Y9 es H, CH_3 o un grupo alquilo, siempre que, cuando Y8 es O, Y9 sea un CH_3 o un grupo alquilo; y

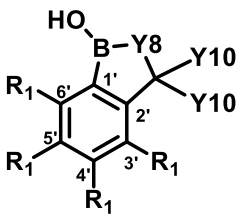
cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, y OCH_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H.

104. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-103, en donde el compuesto comprende al menos un grupo seleccionado de B_1, B_2, B_3 B_4, B_5 y B_6, cada uno independientemente seleccionado de las Fórmulas F2, F7, F8, y F11,

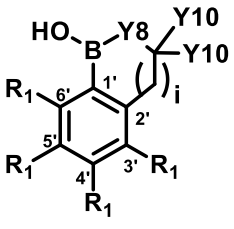
en donde las Fórmulas F2, F7, F8, y F11 son:



(F2)

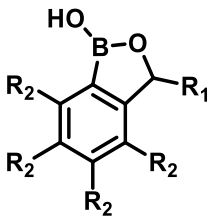


(F7)



(F8)

, y



(F11)

;

en donde para B_1, B_2 y B_3:

un R_1 representa (C=O)---* o $(CH_2)_m$(C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de $Z1_C$ y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de $Z1_C$, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

en donde para la Fórmula F7:

Y8 es O o NR, en donde R es un grupo alquilo o H; y

cada Y10 se selecciona independientemente de CH_3, F, CF_3, y OCH_3;

en donde para la Fórmula F8:

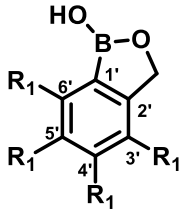
cuando Y8 es O, i es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

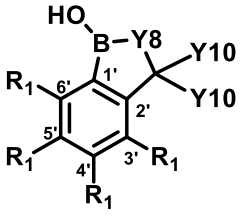
cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, y OCH_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c.

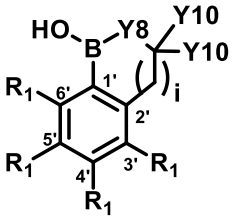
105. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-104, en donde el compuesto comprende al menos un grupo seleccionado de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6, cada uno independientemente seleccionado de:



(F2)

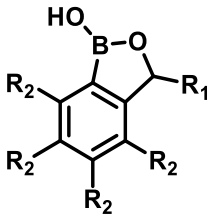


(F7)



(F8)

, y



(F11)

;

en donde para B_1, B_2 y B_3:

un R_1 representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3,

$O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de $Z1_C$ y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de $Z1_C$, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para la Fórmula F7:

Y8 es O; y

cada Y10 se selecciona independientemente de CH_3, F, y CF_3;

en donde para la Fórmula F8:

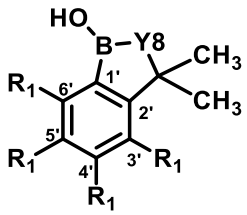
Y8 es O;

i es 1, 2, 3, 4 o 5; y

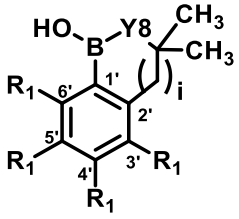
cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, y CF_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c.

106. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-105, en donde el compuesto comprende al menos un grupo seleccionado de B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6, cada uno independientemente seleccionado de:

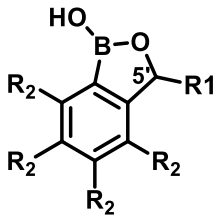


(F7A)



(F8A)

, y



(F11)

;

en donde para B_1, B_2 y B_3:

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de $Z1_C$ y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de $Z1_C$, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para la Fórmula F7A:

Y8 es O; y

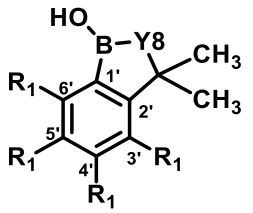
en donde para la Fórmula F8A:

Y8 es O; y

i es 1, 2, 3, 4 o 5; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c.

107. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-106, en donde B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6 son cada una independientemente Fórmula F7A,



(F7A)

,

en donde para B_1, B_2 y B_3:

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4 y B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto de $Z1_C$ y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa un punto de unión al resto de $Z1_C$, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3,

$O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

cada R_1 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

Y8 es O; y

--- representa un punto de unión al resto de Z1c.

108. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-107, en donde al menos un Z1c se conjuga covalentemente indirectamente mediante un enlazador a una amina de X1 o a NH_2 cuando X1 es NH_2 o a OH cuando X1 es OH o a una amina de Z1a,

en donde el enlazador se representa por la Fórmula $(X'')_{n1}$, en donde

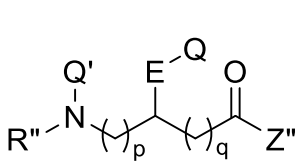
cada n1 se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4, y 5, y

cada X'' se selecciona independientemente de:

a) un aminoácido L o D, en donde un grupo funcional amina del aminoácido L o D se conjuga covalentemente, directa o indirectamente, con Z1c y un grupo funcional ácido del aminoácido L o D se conjuga, directa o indirectamente, a X1 o a Z1a; y

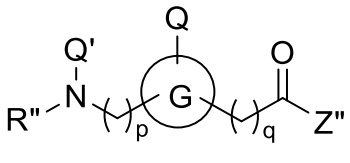
b) Fórmulas FL(IA), FL(IB), FL69 y FL70;

en donde las Fórmulas FL(IA) y FL(IB) son:



FL(IA)

,



FL(IB)

, y estereoisómeros de este;

en donde:

G se selecciona de un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heteroarilo, y un grupo arilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxi, amino, halógeno, cicloalquilo, alcoxi, y alquilo;

E está ausente o es un grupo alquileno opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, y amino;

Q está ausente o se selecciona de hidrógeno, alquilo, halo, ciano, alcoxi, ácido carboxílico, amino, hidroxi, amida, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente de alquilo, amino, amida, halo, hidroxi, ciano, haloalquilo y alcoxi;

Q' se selecciona de hidrógeno, alquilo y un grupo acilo;

Q y Q', junto con el átomo de carbono y nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclilo de 4 miembros, un heterociclilo de 5 miembros, un heterociclilo de 6 miembros, un heterociclilo bicíclico de 9 miembros o un heterociclilo de 10 miembros. heterociclilo bicíclico, en donde el heterociclilo de 4 miembros, el heterociclilo de 5 miembros, el heterociclilo de 6 miembros, el heterociclilo bicíclico de 9

miembros y el heterociclilo bicíclico de 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos seleccionados independientemente de alquilo, amino, halo, hidroxi, ciano, amida, haloalquilo y alcoxi;

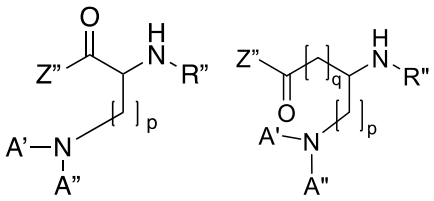
p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R'' representa un enlace covalente, directo o indirecto, a Z1c;

Z" representa un enlace covalente, directa o indirectamente, con X1 o con Z1a; y cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada;

en donde las Fórmulas FL69 y FL70 son:



FL69 , FL70 , y estereoisómeros de este;

en donde:

R" representa un enlace covalente, directo o indirecto, a Z1c;

Z" representa un enlace covalente, directo o indirecto, con X1 o con Z1a;

A' se selecciona de H, un alquilo, un ácido graso saturado, un ácido graso insaturado, un cicloalquilo, un haloalquilo, un arilo, y un heteroarilo; y

A'' es

(i) un ácido biliar conjugado, directa o indirectamente, a través de su grupo ácido a la amina en FL69 o FL70; o

(ii) un grupo acilo C_2-C_{20} termina opcionalmente en un grupo ácido, en donde uno o más átomos de carbono del grupo acilo C_2-C_{20} se reemplazan opcional e

independientemente con un grupo seleccionado de C(=O), O, NH, NH_2, S, S(O), SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, y en donde el uno o más átomos de carbono del grupo acilo C_2-C_{20}, NH, NH_2, SO_2, fenilo, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, y heteroarilo de 6 miembros se sustituye cada uno independientemente con 0, 1, 2, 3, o 4 R_x,

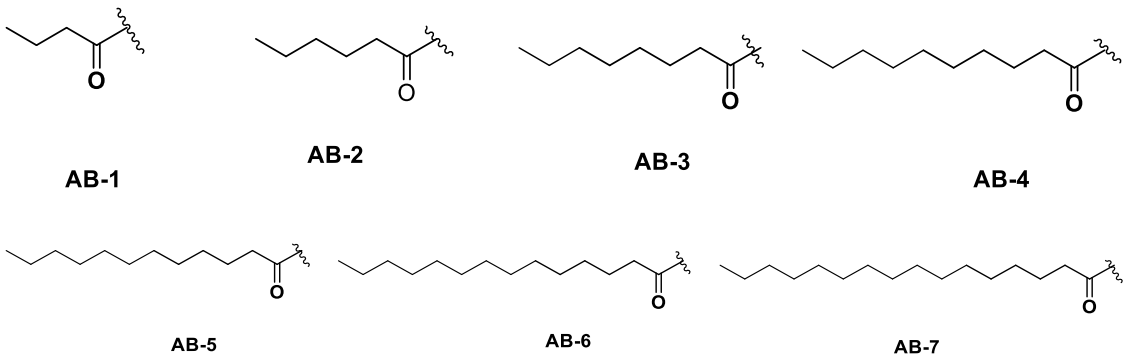
en donde R_x se selecciona de alquilo C_1-C_5, halógeno, haloalquilo C_1-C_5, ácido carboxílico, hidroxilo, -O-alquilo C_1-C_5, NH_2, y un heterociclilo de 5 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, y heteroarilo de 6 miembros;

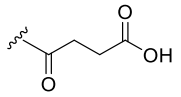
p es 1, 2, 3, 4, o 5,

q es 1, 2, 3, 4, o 5, y

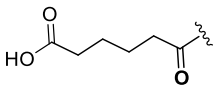
cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada.

109. El compuesto de la modalidad 108, en donde cada A" se selecciona independientemente de:

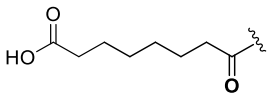




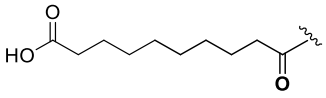
AB-8



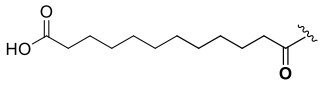
AB-9



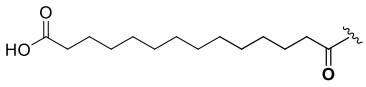
AB-10



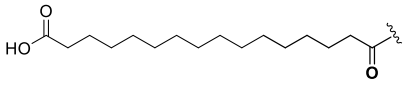
AB-11



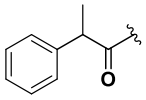
AB-12



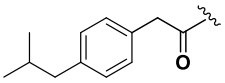
AB-13



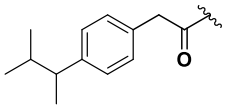
AB-14



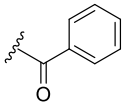
AB-15



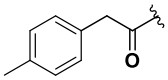
AB-16



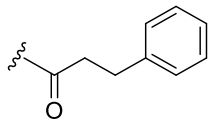
AB-17



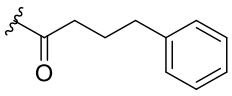
AB-18



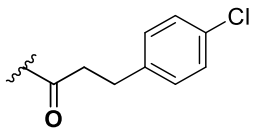
AB-19



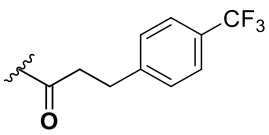
AB-20



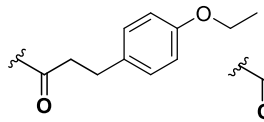
AB-21



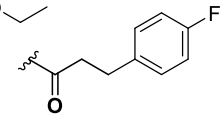
AB-22



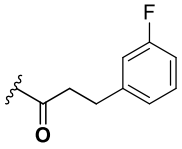
AB-23



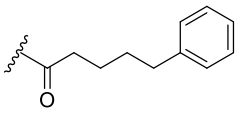
AB-24



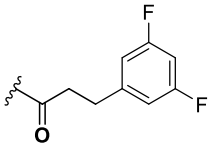
AB-25



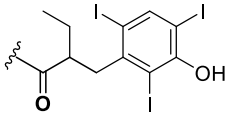
AB-26



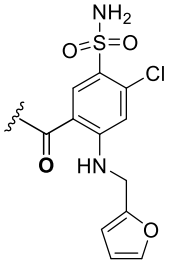
AB-27



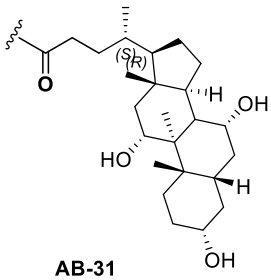
AB-28



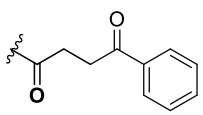
AB-29



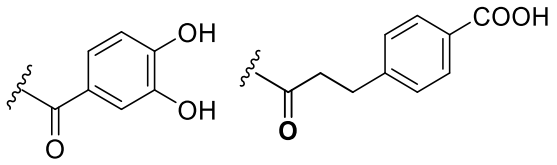
AB-30



AB-31



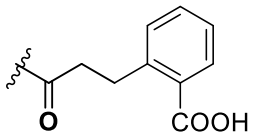
AB-32



AB-33

AB-34

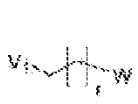
, y



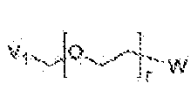
AB-35 .

110. El compuesto de la modalidad 102, en donde el compuesto comprende al menos un Z1b seleccionado de las Fórmulas IIa-IIai y las Fórmulas IIIa-IIIai,

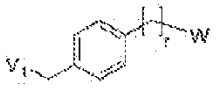
en donde las Fórmulas IIa-IIai son:



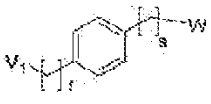
Fórmula IIa



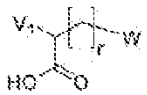
Fórmula IIb



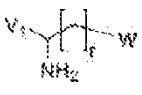
Fórmula IIc



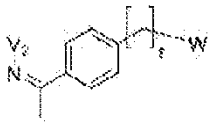
Fórmula IId



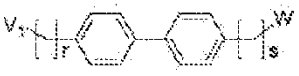
Fórmula IIe



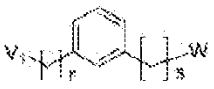
Fórmula IIf



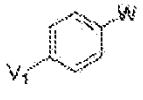
Fórmula IIg



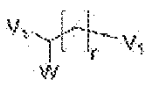
Fórmula IIh



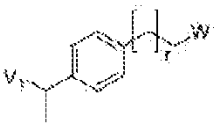
Fórmula IIi



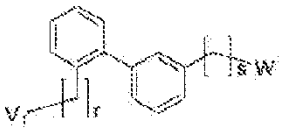
Fórmula IIj



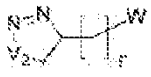
Fórmula IIk



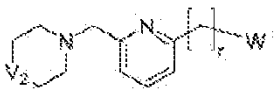
Fórmula III



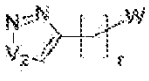
Fórmula IIm



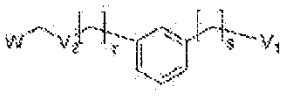
Fórmula IIn



Fórmula IIo

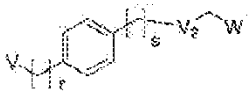


Fórmula IIp

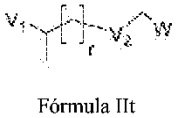


Fórmula IIq

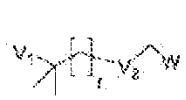
Fórmula IIr



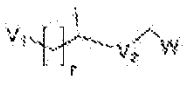
Fórmula IIs



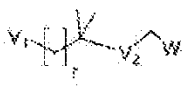
Fórmula IIt



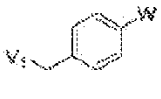
Fórmula IIu



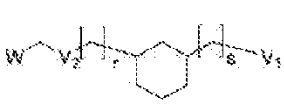
Fórmula IIv



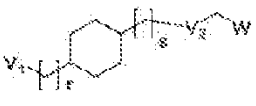
Fórmula IIw



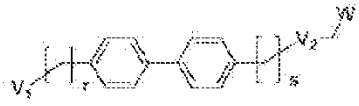
Fórmula IIx



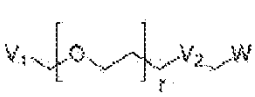
Fórmula IIy



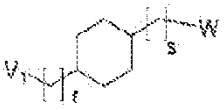
Fórmula IIz



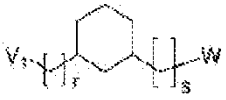
Fórmula IIaa



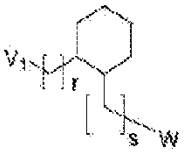
Fórmula IIab



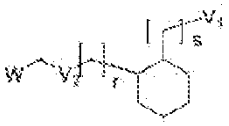
Fórmula IIac



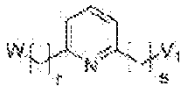
Fórmula IIad



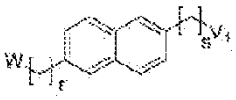
Fórmula IIae



Fórmula IIaf

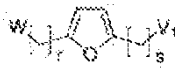


Fórmula IIag



Fórmula IIah

y



Fórmula IIai

;

en donde:

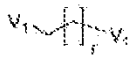
r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

s es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

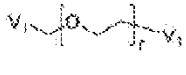
W representa CH_2---~ o (C=O)---~, en donde ---~ es un enlace covalente a X1; y

cada V_1 se selecciona independientemente de NH---†, CH_2---†, y (C=O)---† y cada V_2 es N---†, en donde ---† es un enlace covalente hacia Z1b, Z1a o Z1c sucesivo, siempre que V_1 sea NH---† cuando se conecta a Z1c; y los enlaces covalentes entre las unidades Z1a y Z1b comprenden cada uno independientemente un enlace amina o una unión de amida; y cuando n'=0 y m'=1, Z1a se conjuga directamente con X1 mediante un enlace de amina o enlace amida, y

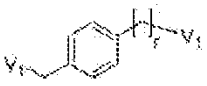
en donde las Fórmulas IIIa-IIIai son:



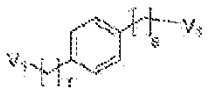
Fórmula IIIa



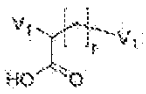
Fórmula IIIb



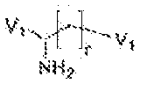
Fórmula IIIc



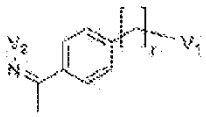
Fórmula IIId



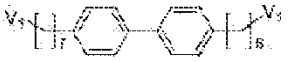
Fórmula IIIe



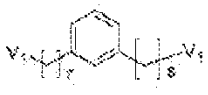
Fórmula IIIf



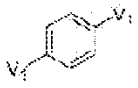
Fórmula IIIg



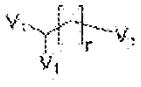
Fórmula IIIh



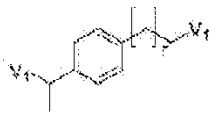
Fórmula IIIi



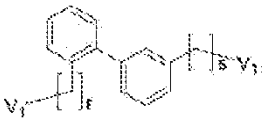
Fórmula IIIj



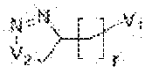
Fórmula IIIk



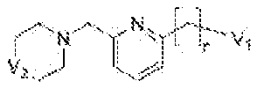
Fórmula IIIl



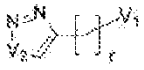
Fórmula IIIm



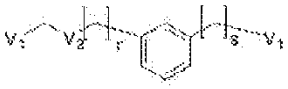
Fórmula IIIn



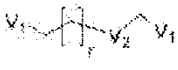
Fórmula IIIo



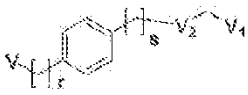
Fórmula IIIp



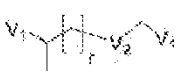
Fórmula IIIq



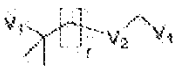
Fórmula IIIr



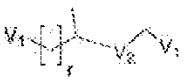
Fórmula IIIs



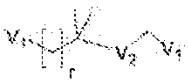
Fórmula IIIt



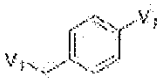
Fórmula IIIu



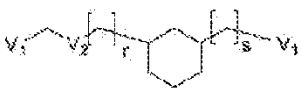
Fórmula IIIv



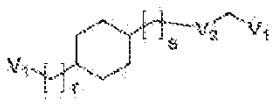
Fórmula IIIw



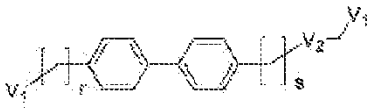
Fórmula IIIx



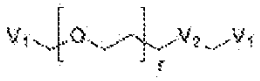
Fórmula IIIy



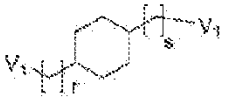
Fórmula IIIz



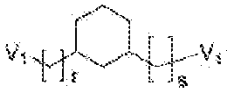
Fórmula IIIaa



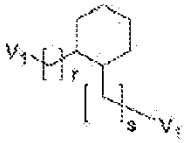
Fórmula IIIab



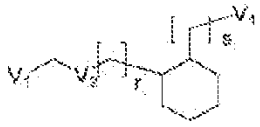
Fórmula IIIac



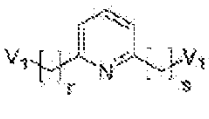
Fórmula IIIad



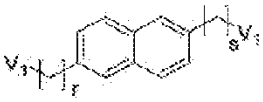
Fórmula IIIae



Fórmula IIIaf

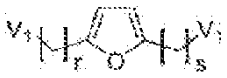


Fórmula IIIag



Fórmula IIIah

y



Fórmula IIIai ;

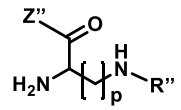
en donde:

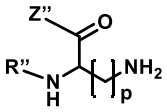
r es 1, 2, 3, 4, o 5;

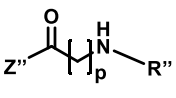
s es 1, 2, 3, 4, o 5; y

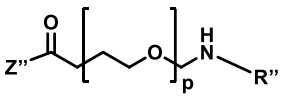
cada V_1 se selecciona independientemente de NH---†, CH_2---†, y (C=O)---† y cada V_2 es N---†, en donde ---† es un enlace covalente hacia Z1b, Z1a o Z1c sucesivo, siempre que V_1 sea NH---† cuando se conecta a Z1c; y los enlaces covalentes entre las unidades Z1a y Z1b comprenden cada uno independientemente un enlace amina o una unión de amida; y cuando n'=0 y m'=1, Z1a se conjuga directamente con X1 mediante un enlace de amina o enlace amida.

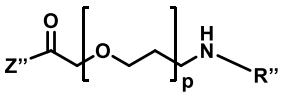
111. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde el al menos un Z1c está conjugado de manera covalente indirectamente mediante un enlazador seleccionado de (i) Fórmulas FL1-FL19:

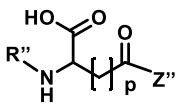

(FL1)

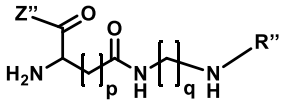

(FL2)

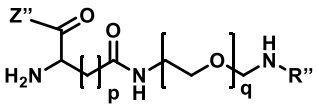

(FL3)

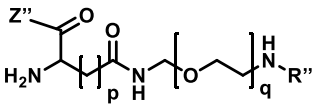

(FL4)

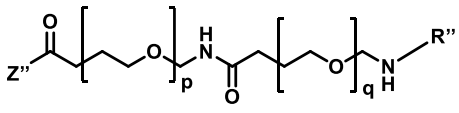

(FL4A)

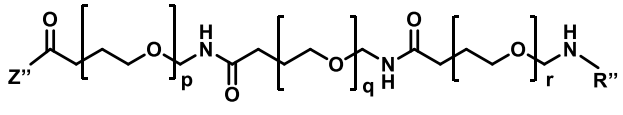

(FL5)

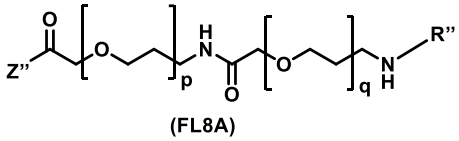

(FL6)

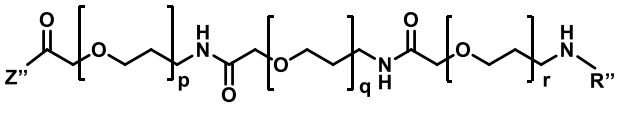

(FL7)

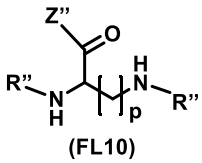

(FL7A)

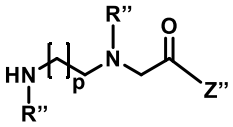

(FL8)

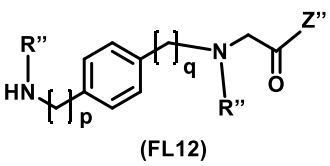

(FL9)

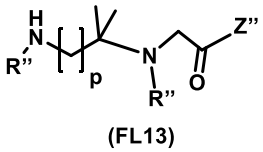

(FL8A)

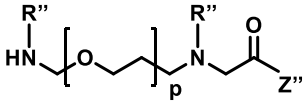

(FL9A)

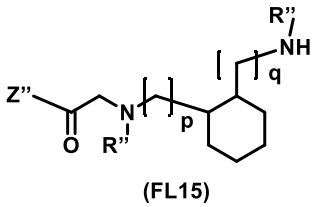

(FL10)

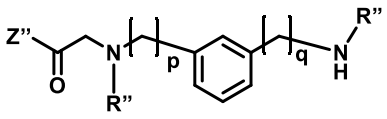

(FL11)

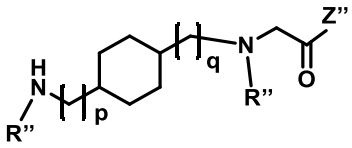

(FL12)

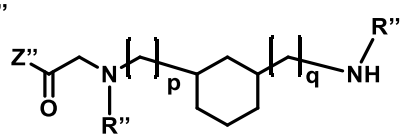

(FL13)


(FL14)

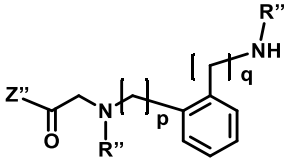

(FL15)


(FL16)


(FL17)


(FL18)

y


(FL19)

;

en donde, en las Fórmulas FL1 a FL19:

Z" representa un punto de unión hacia X1;

R" representa un punto de unión hacia Z1c;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

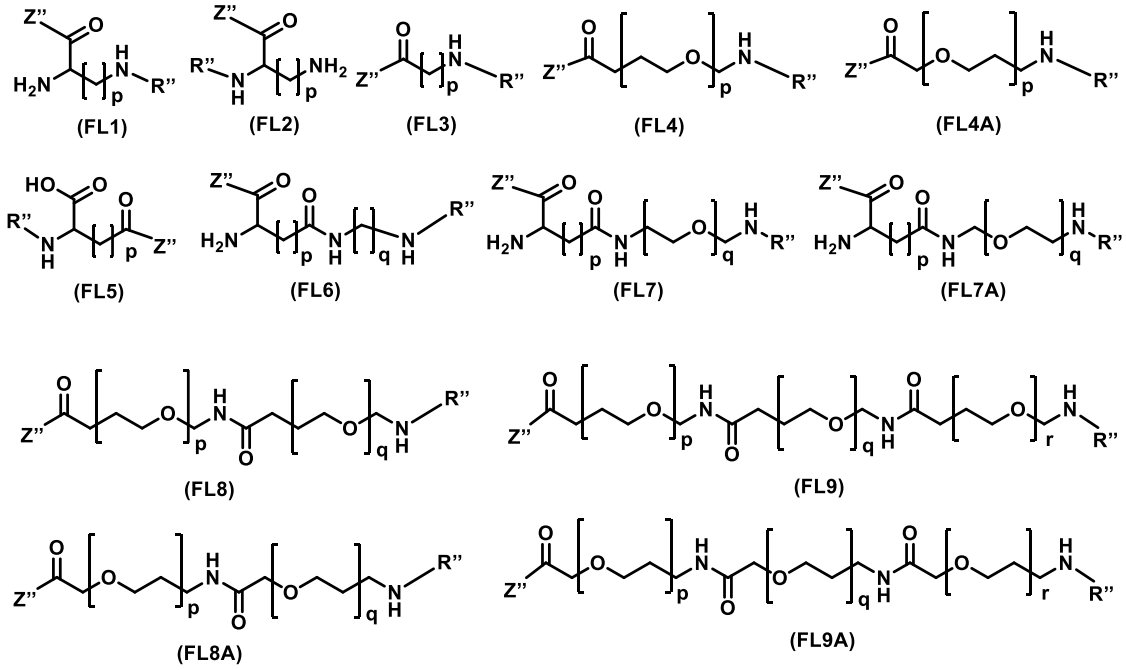
q es 1, 2, 3, 4, o 5,

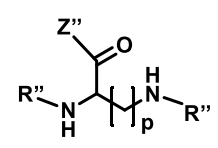
r es 1, 2, 3, 4, o 5; y

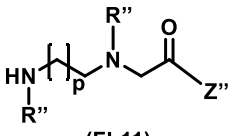
cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada; y

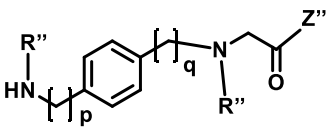
(ii) un aminoácido L o D que comprende al menos un grupo amina conjugado directamente con Z1c, en donde un grupo funcional ácido del aminoácido está conjugado hacia X1.

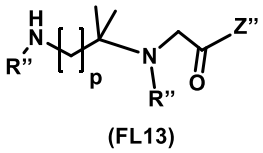
112. El compuesto de la modalidad 102, en donde n' es 1 y cada uno de los Z1b se selecciona independientemente de (i) las Fórmulas FL1-FL19:

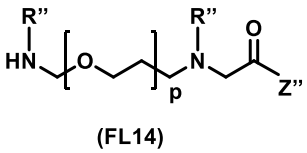


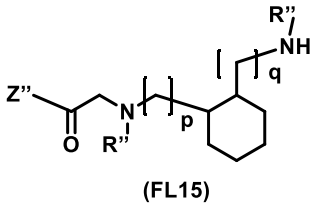

(FL10)

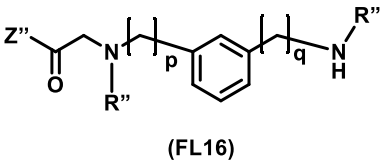

(FL11)

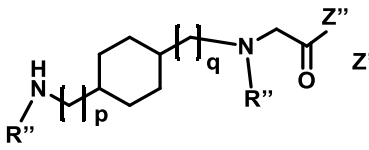

(FL12)

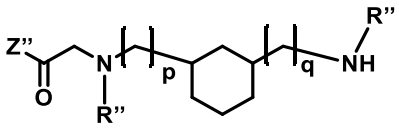

(FL13)


(FL14)

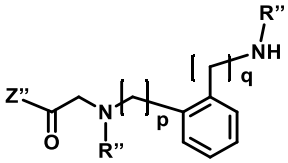

(FL15)


(FL16)


(FL17)


(FL18)

y


(FL19)

;

en donde, en las Fórmulas FL1 a FL19:

Z" representa un punto de unión hacia X1;

R" representa un punto de unión hacia Z1c;

p es 1, 2, 3, 4, o 5,

q es 1, 2, 3, 4, o 5,

r es 1, 2, 3, 4, o 5; y

cualquier amina primaria está opcionalmente acetilada o alquilada; y

(ii) un aminoácido L o D que comprende al menos un grupo amina conjugado directamente con Z1c, en donde un grupo funcional ácido del aminoácido está conjugado hacia X1.

113. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde el compuesto comprende una sustancia farmacológica que comprende una hormona polipeptídica humana del

páncreas humano, insulina, glucagón, GLP-1, una somatostatina, un polipéptido inhibidor gástrico, un polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, un péptido híbrido que comprende secuencias de dos o más hormonas polipeptídicas humanas, o un análogo de este.

114. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde:

X1 comprende insulina humana o un análogo de insulina humana que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1 y 3 a 33, y la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2 y 34 a 74, 24047, y 24048;

cada Z1c se selecciona independientemente de FF1, FF10, FF12, FF14, FF15, FF114, FF115, FF116, FF163, FF193, FF194, FF203, FF221-FF231 y se conjuga covalentemente ya sea de forma directa o indirecta a través de un enlazador, con Z1a y/o Z1b, o con X1;

cada Z1a está independientemente ausente o comprende independientemente una secuencia seleccionada de K, GK, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), KGSHK (sec. con núm. de ident.: 4238), KNSTK (sec. con núm. de ident.: 5085), GKASHK (sec. con núm. de ident.: 12414), GKEEEK (sec. con núm. de ident.: 12677), GKEEHK (sec. con núm. de ident.: 12680), GKGHSK (sec. con núm. de ident.: 13120), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSHK (sec. con núm. de ident.: 13198), GKGSTK (sec. con núm. de ident.: 13205), GKHENK (sec. con núm. de ident.: 13271), GKNSHK (sec. con núm. de ident.: 13982), GKNSTK (sec. con núm. de ident.: 13989), GKQSSK (sec.

con núm. de ident.: 14380), GKYQFK (sec. con núm. de ident.: 15128), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043) y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042);

cada uno de dichos ligadores se selecciona de FL1, FL3, FL4 y FL5;

cada m' es independientemente 0 o 1;

cada n' es independientemente 0, 1, 2 o 3;

cada o' es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

cada p' es 1, 2, 3, 4, o 5; y

q' es 1, 2, 3, o 4, en donde cuando cualquiera de n', o', p', o q' es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b, y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes; y

en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1.

115. El compuesto de la modalidad 113 o 114, en donde:

X1 comprende la insulina humana o un análogo de insulina humana que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A comprende la sec. con núm. de ident.: 1; y la cadena B se selecciona de las sec. con núms. de ident.: 2, 36, 24047, y 24048;

cada Z1c se selecciona independientemente de FF1, FF10, FF12, FF14, FF15, FF114, FF115, FF116, FF193, FF194, FF203 y FF221-FF231 y se conjuga

covalentemente ya sea de forma directa o indirecta a través de un ligador, con Z1a y/o Z1b, o con X1;

cada Z1a comprende independientemente una secuencia seleccionada de K, GK, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), KGSHK (sec. con núm. de ident.: 4238), KNSTK (sec. con núm. de ident.: 5085), GKASHK (sec. con núm. de ident.: 12414), GKEEEK (sec. con núm. de ident.: 12677), GKEEHK (sec. con núm. de ident.: 12680), GKGHSK (sec. con núm. de ident.: 13120), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSHK (sec. con núm. de ident.: 13198), GKGSTK (sec. con núm. de ident.: 13205), GKHENK (sec. con núm. de ident.: 13271), GKNSHK (sec. con núm. de ident.: 13982), GKNSTK (sec. con núm. de ident.: 13989), GKQSSK (sec. con núm. de ident.: 14380), GKYQFK (sec. con núm. de ident.: 15128), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043), y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042);

cada uno de dichos ligadores está independientemente ausente o se selecciona independientemente de FL3 y FL5;

cada m' es independientemente 0 o 1;

cada n' es independientemente 0 o 2;

cada o' es independientemente 1, 2, o 3;

cada p' es 1, 2, o 3; y

q' es 1, 2, o 3, en donde, cuando cualquiera de n', o', p' o q' es 2 o más, los grupos correspondientes Z1a, Z1b y Z1c se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes;

en donde cada Z1c se conjuga independientemente de manera covalente, directa o indirectamente, con una amina de Z1a, con una amina de Z1b, o con X1.

116. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde cada uno de los Z1a está independientemente ausente o comprende independientemente una secuencia seleccionada de K, GK, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), KGSHK (sec. con núm. de ident.: 4238), y GKGSHK (sec. con núm. de ident.: 13198).

117. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde cada uno de los Z1c se selecciona independientemente de FF1, FF10, FF12, FF14, FF15, FF114, FF115, FF116, y FF221-FF231, y en donde el B_1 y el B_2 se seleccionan independientemente de las Fórmulas F1 y F2.

118. El compuesto de la modalidad 103, en donde el B_1 y el B_2 se seleccionada independientemente de F2 y F7.

119. El compuesto de la modalidad 103, en donde al menos un R_1 en B_1 o B_2 es F o CF_3.

120. El compuesto de la modalidad 111 o 112, en donde Z1b está independientemente ausente, es FL3 o FL5.

121. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde cada uno de los Z1c se selecciona independientemente de FF10, FF12, FF116, FF221, FF222, y FF224-FF231.

122. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde:

cada B_1 y B_2 se selecciona independientemente de F2 y F7 y se conjuga covalentemente a Z1c usando un enlace amida,

cada Z1b está independientemente ausente; FL3, en donde p es 1, 2, o 3; o FL5, en donde p es 2, 3, o 4;

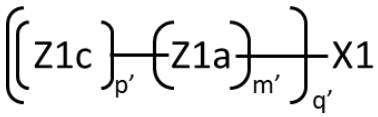
cada FF se selecciona independientemente de FF10, FF12, FF116, FF134, FF163, FF193, FF203, FF221, FF222 y FF224-FF231; en donde cada FF12 y FF222 tiene estereoquímica (*S,R*) o (*S,S*);

cada Z1c se conjuga directa o indirectamente a través de FL3 o FL5 con el grupo amina en una o más cadenas laterales de lisina en X1 o el terminal N en X1; y

X1 es una sustancia farmacológica polipeptídica y/o una insulina que tiene opcionalmente de 0 a 4 residuos reemplazados, insertados o mutados a lisinas, y en donde cada una de las lisinas se conjuga directa o indirectamente con un Z1c.

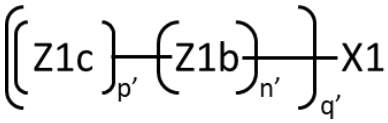
123. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde Z1c es FF224, n' es 0, y Z1a es un aminoácido que contiene amina.

124. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-123, en donde el compuesto se selecciona de:



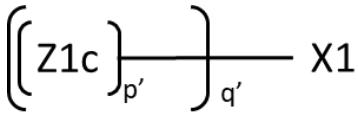
;

IA



; y

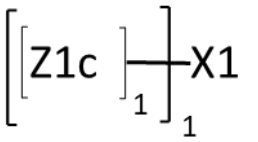
IB



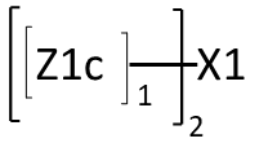
.

IC

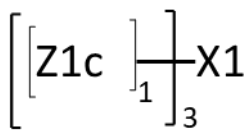
125. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-123, en donde el compuesto se selecciona de:



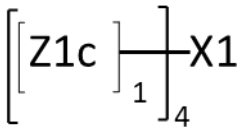
;



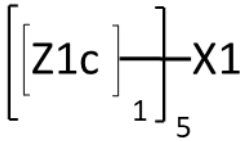
;



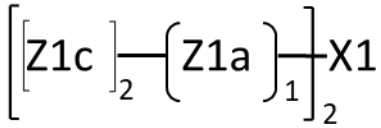
;



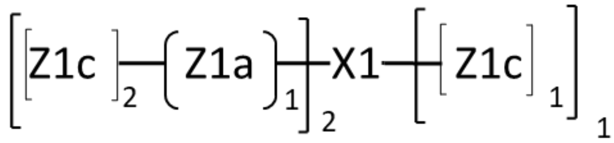
;

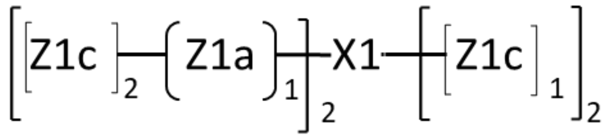


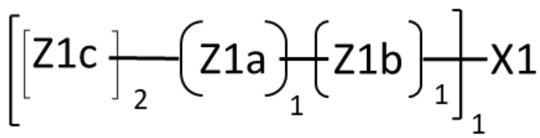
;

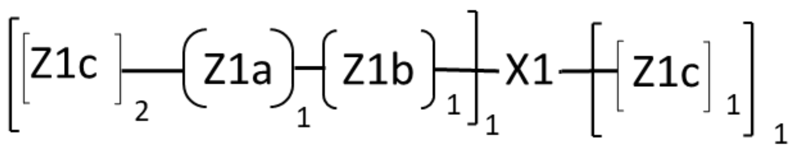


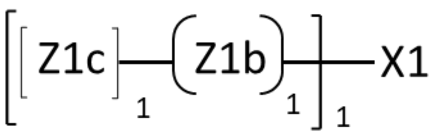
;

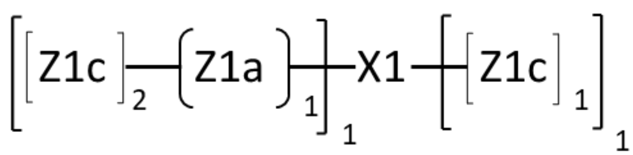

;

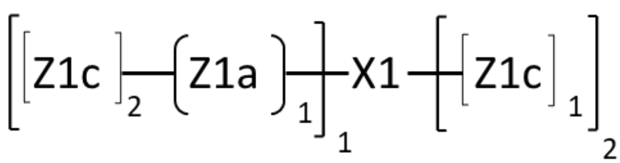

;

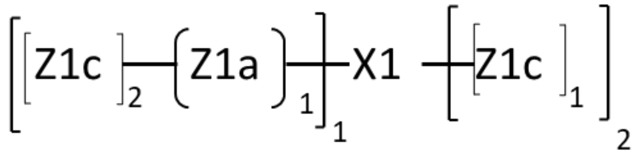

;


;

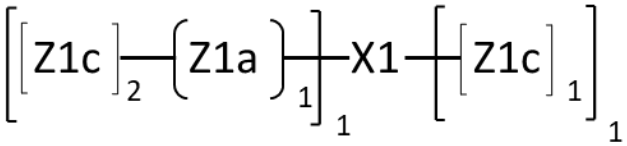

;


;

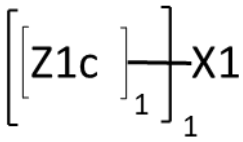

; y


.

126. El compuesto de las modalidades 125, en donde el compuesto se selecciona de

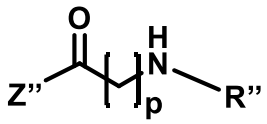


y



.

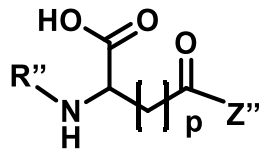
127. El compuesto de la modalidad 111 o 112, en donde Z1c se conjuga covalentemente directamente a X1 mediante un enlazador, y en donde el enlazador se selecciona independientemente entre ácido gamma-glutámico, beta-alanina, y



(FL3)

la Fórmula FL3,

en donde p es 1, 2, o 3; y



(FL5)

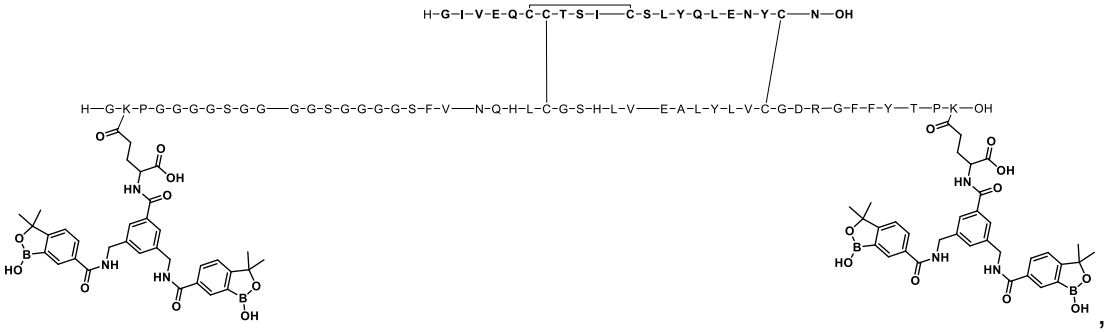
la Fórmula FL5,

en donde p es 2, 3, o 4.

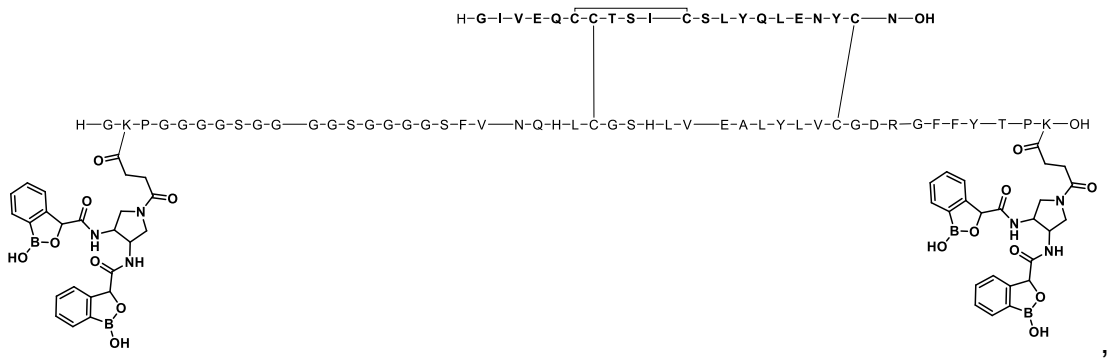
128. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde X1 es OH o NH_2, y el compuesto comprende además una sustancia farmacológica conjugada covalentemente directa o indirectamente con el compuesto.

129. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde el compuesto se selecciona de:

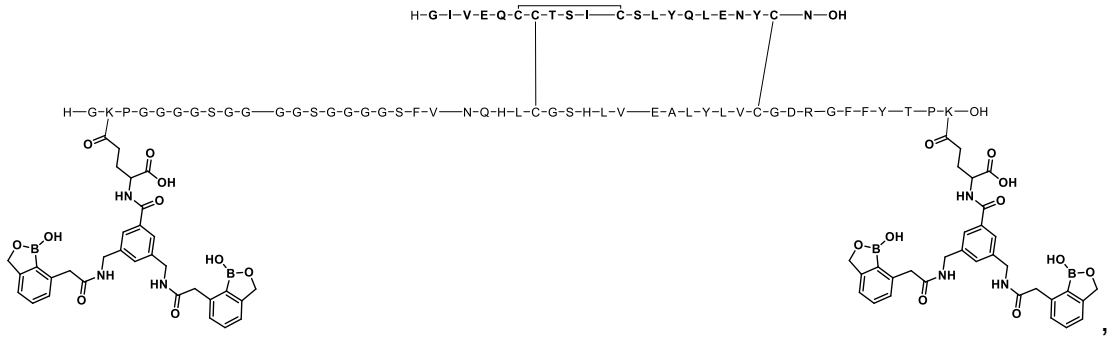
Ejemplo 881:



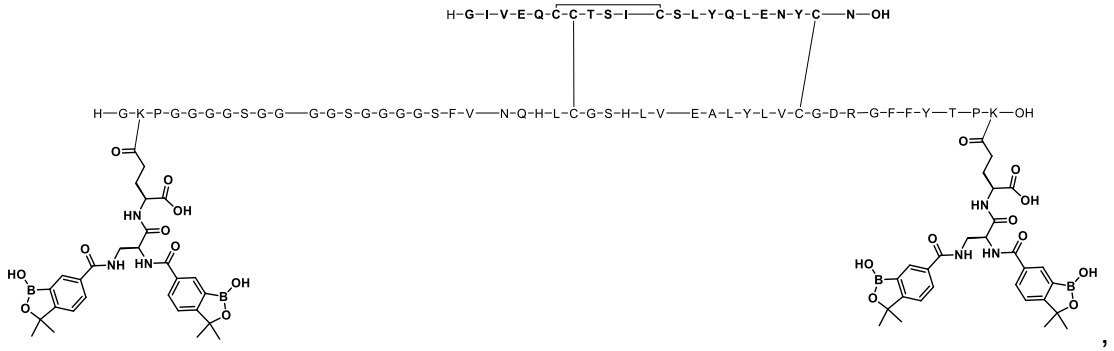
Ejemplo 882:



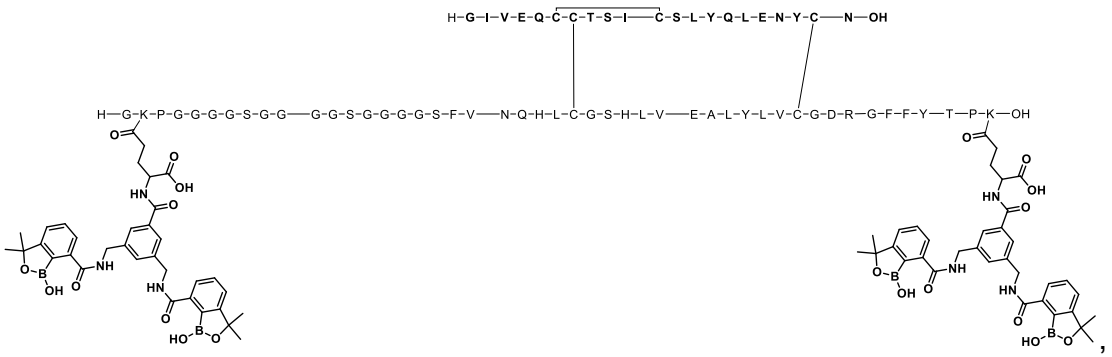
Ejemplo 883:



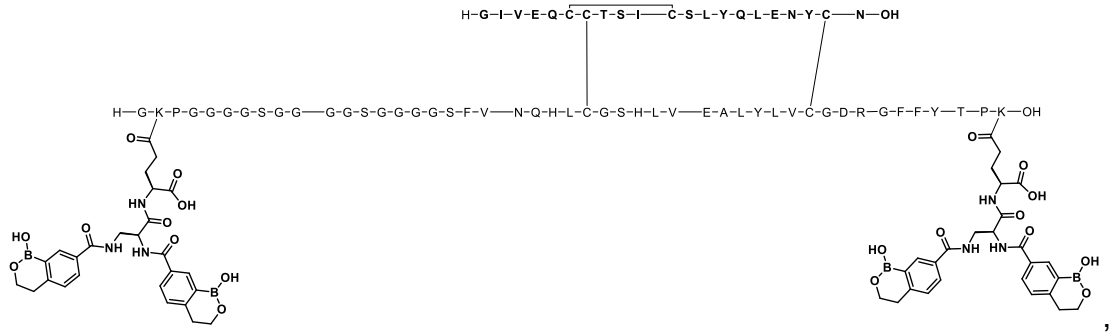
Ejemplo 884:



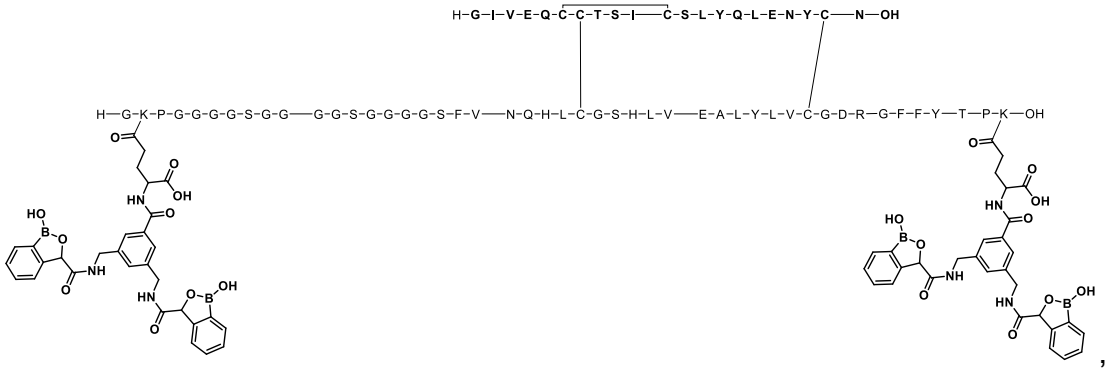
Ejemplo 885:



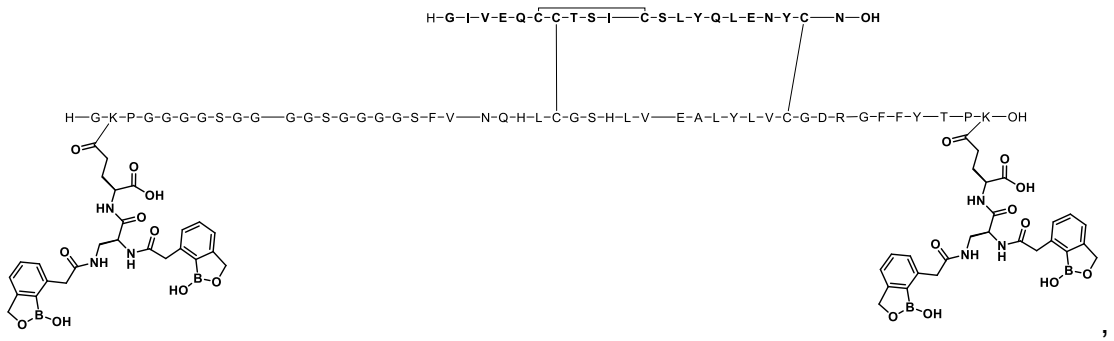
Ejemplo 886:



Ejemplo 887:

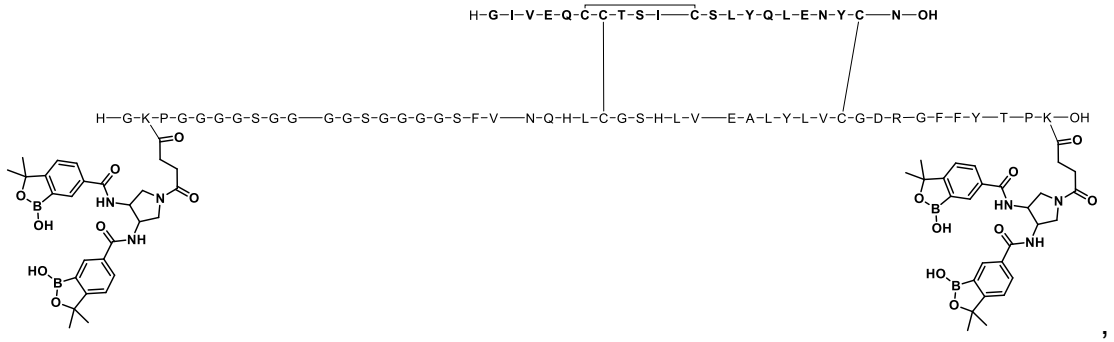


Ejemplo 888:



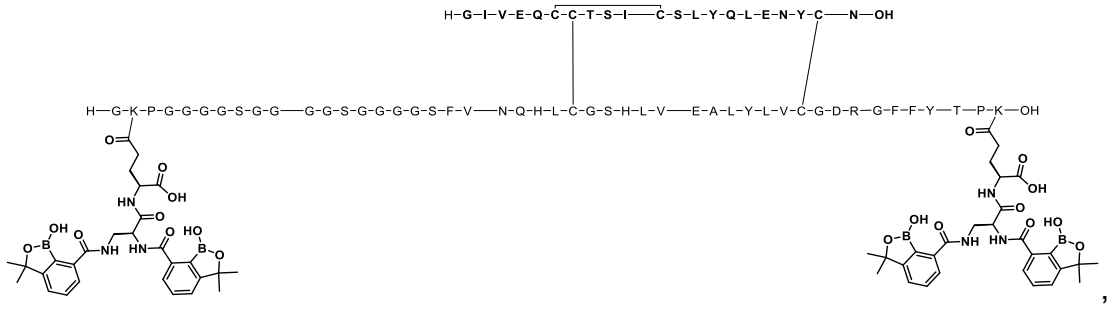
,

Ejemplo 889:



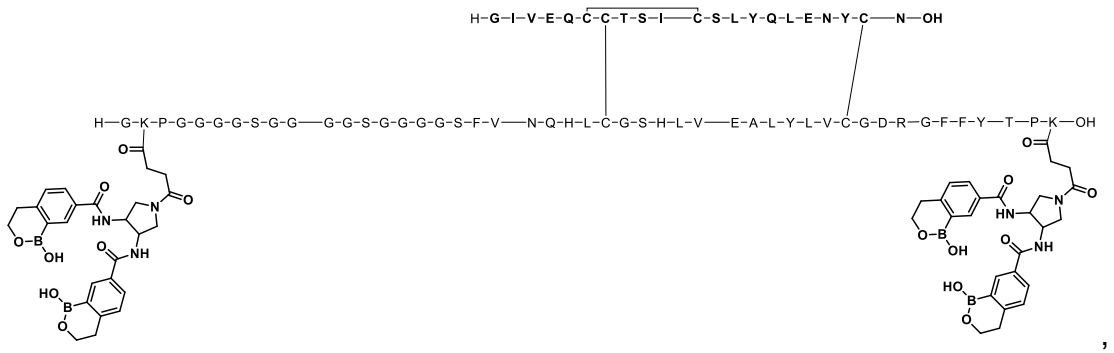
,

Ejemplo 890:

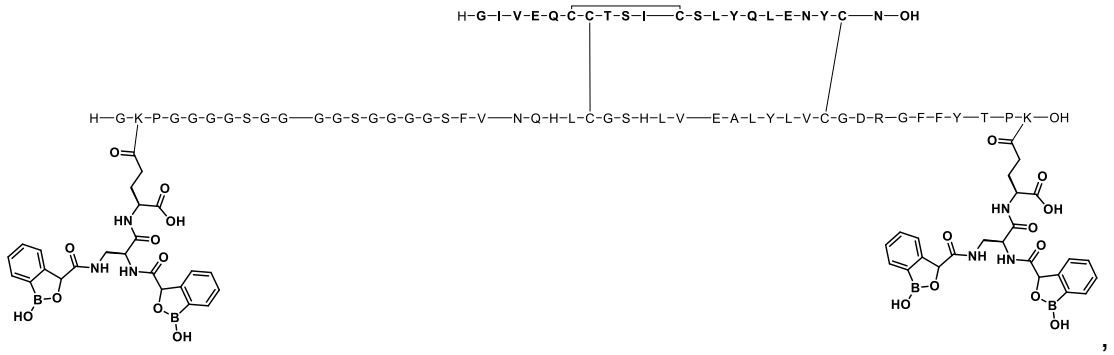


,

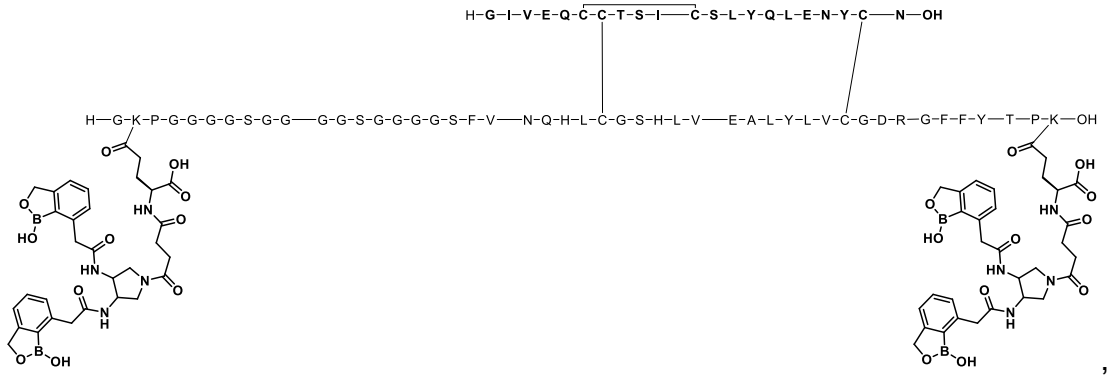
Ejemplo 891:



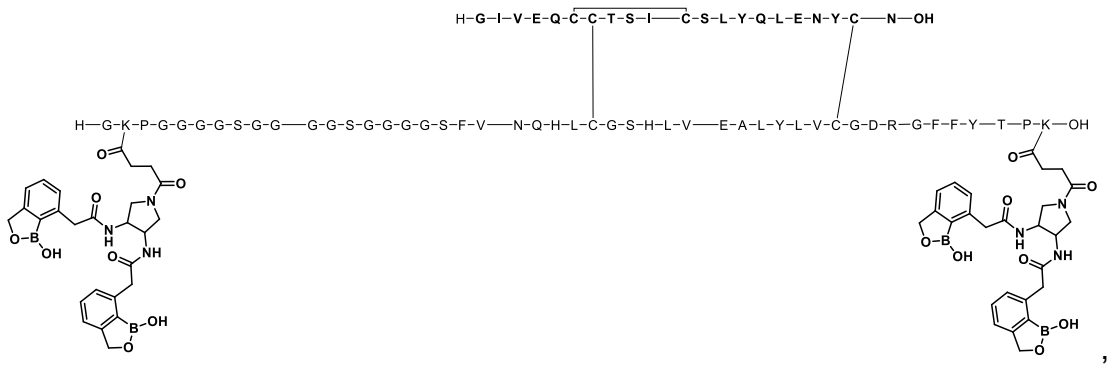
Ejemplo 892:



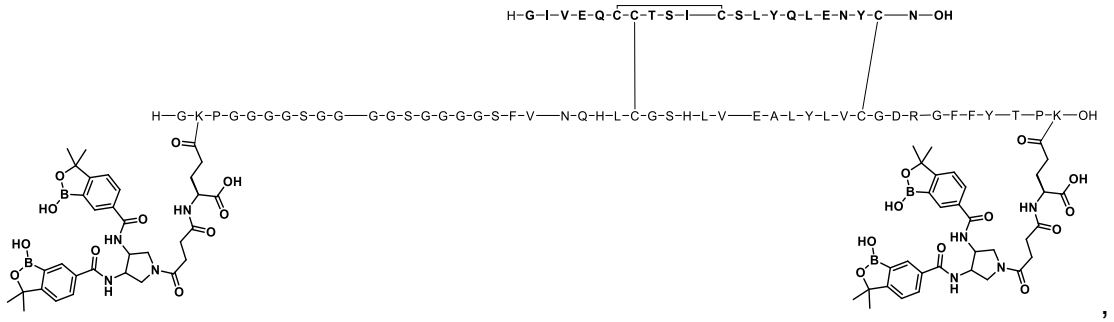
Ejemplo 893:



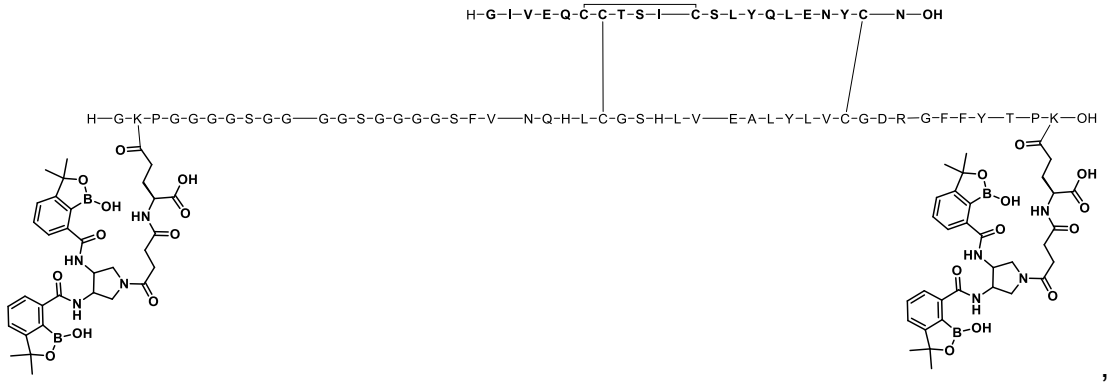
Ejemplo 894:



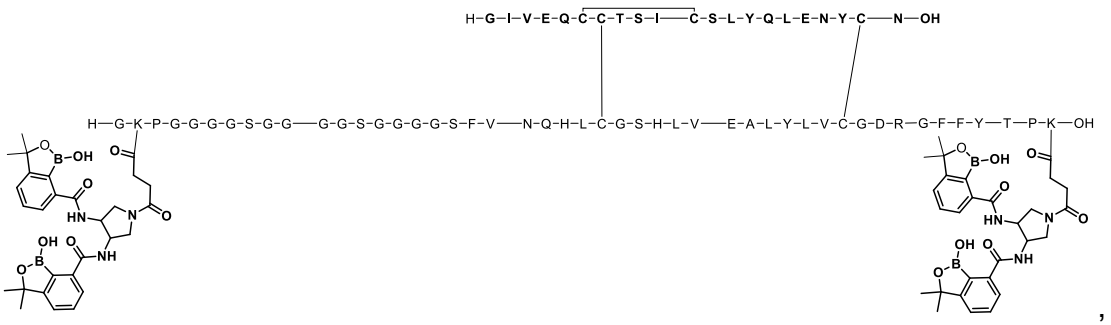
Ejemplo 895:



Ejemplo 896:

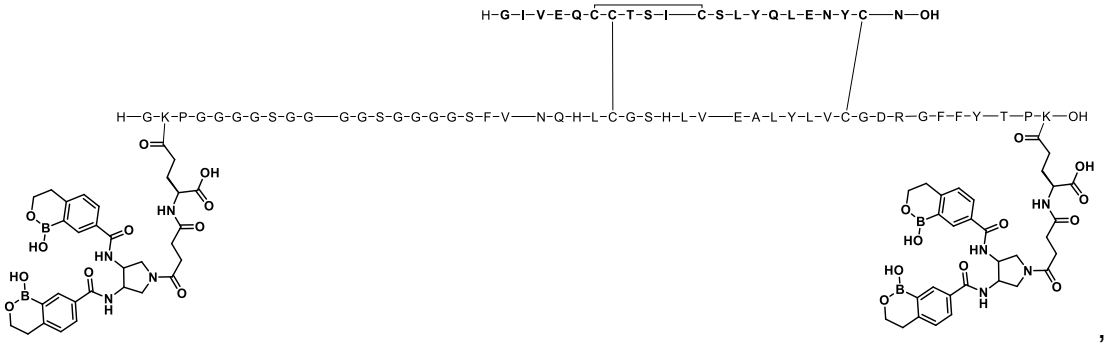


Ejemplo 897:



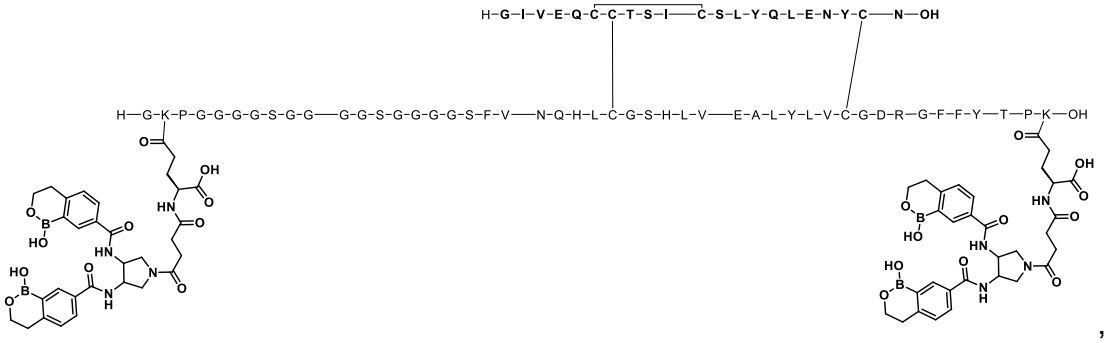
,

Ejemplo 898:



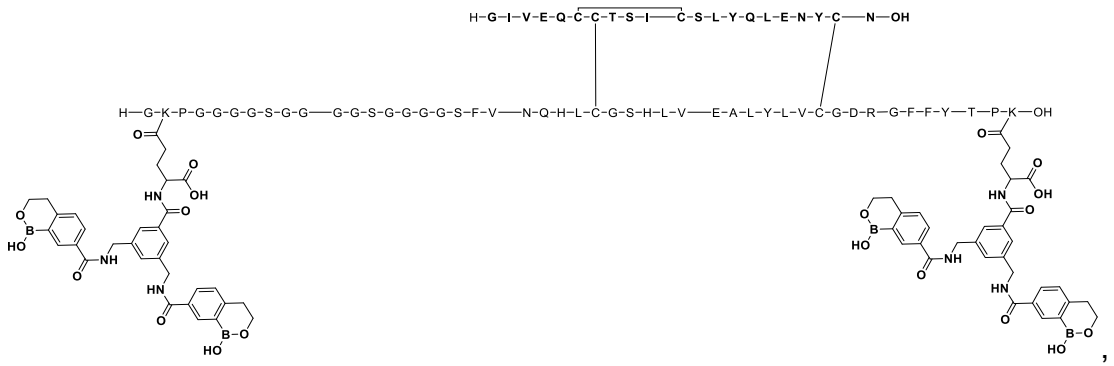
,

Ejemplo 899:

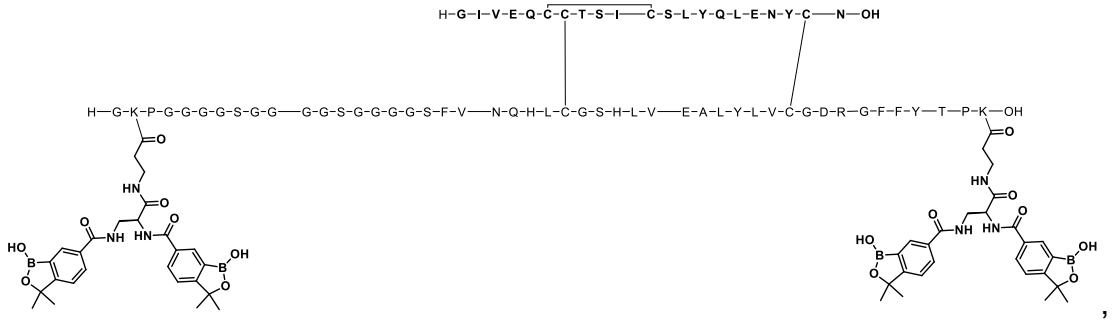


,

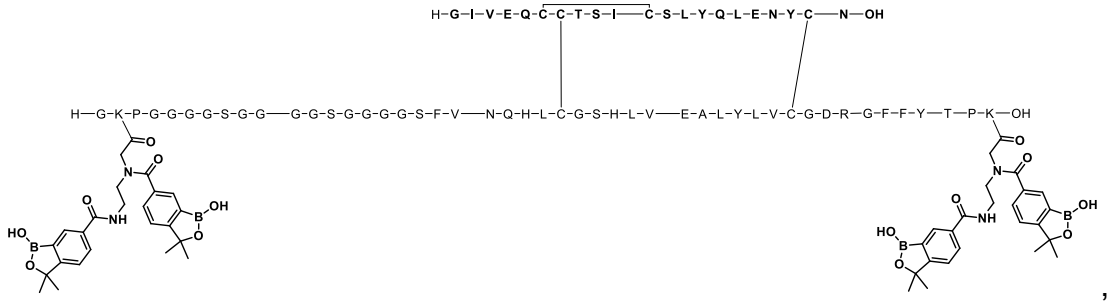
Ejemplo 900:



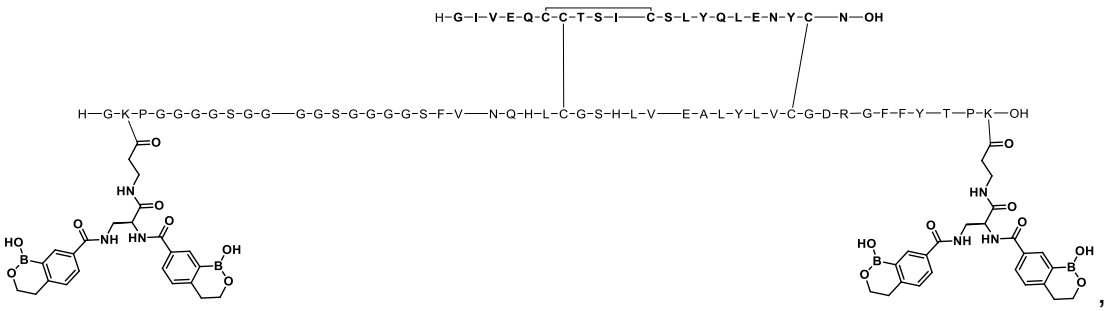
Ejemplo 901:



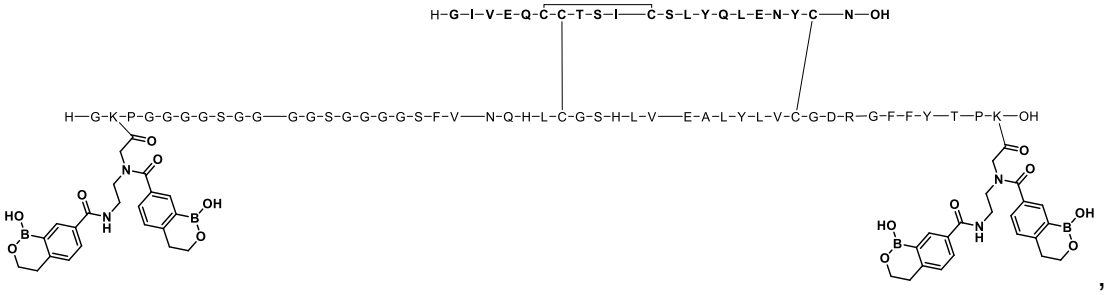
Ejemplo 902:



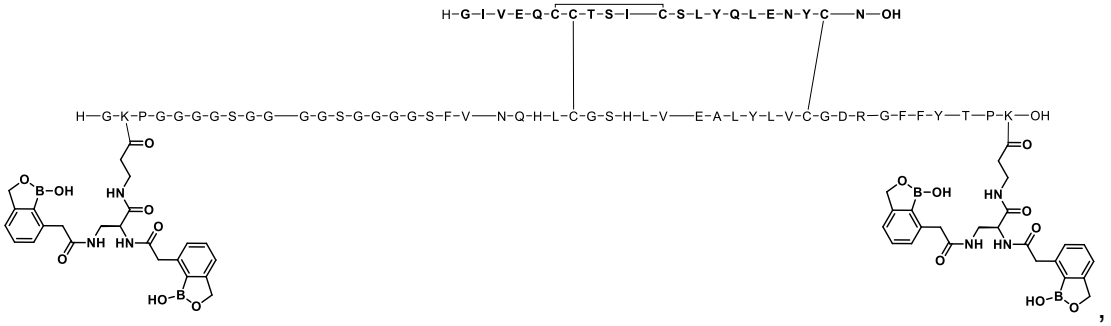
Ejemplo 903:



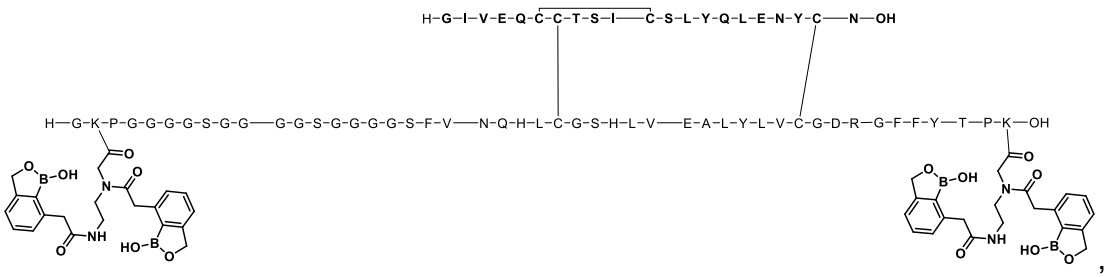
Ejemplo 904:



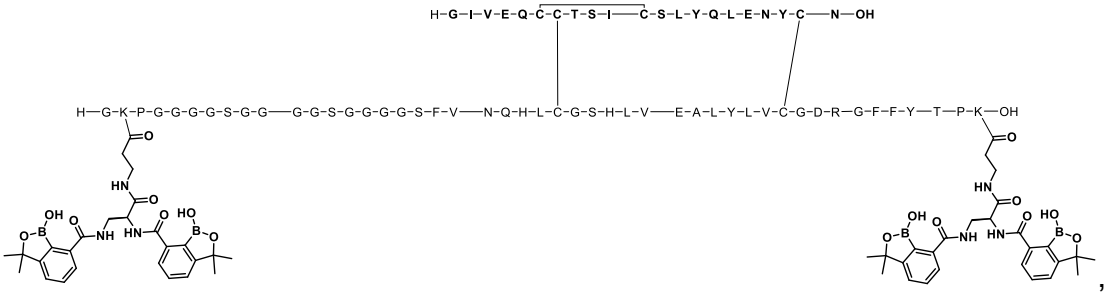
Ejemplo 905:



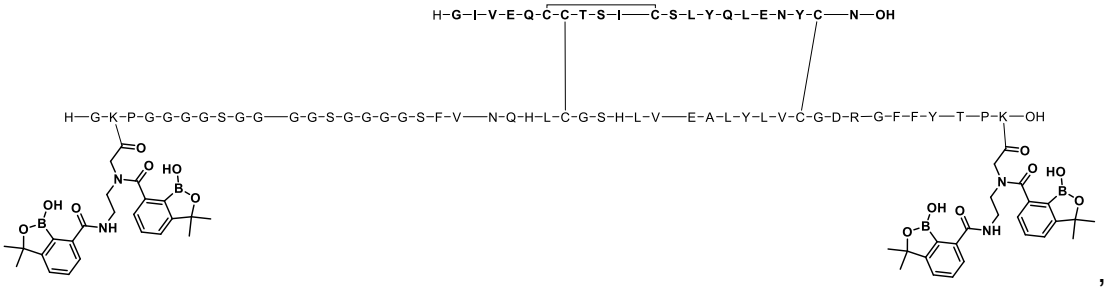
Ejemplo 906:



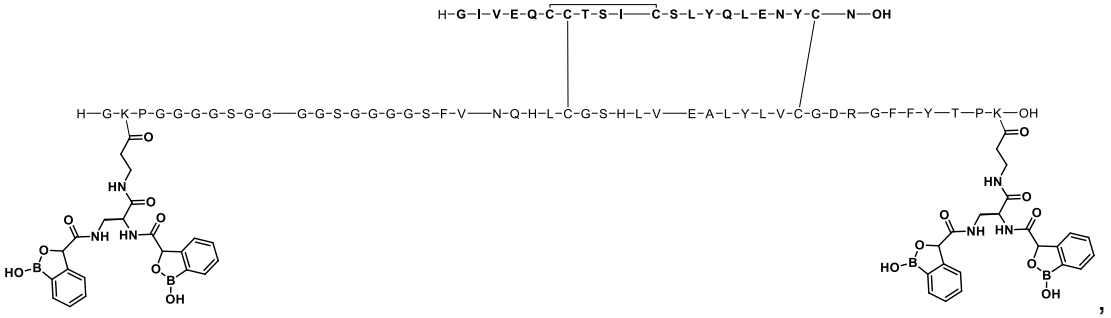
Ejemplo 907:



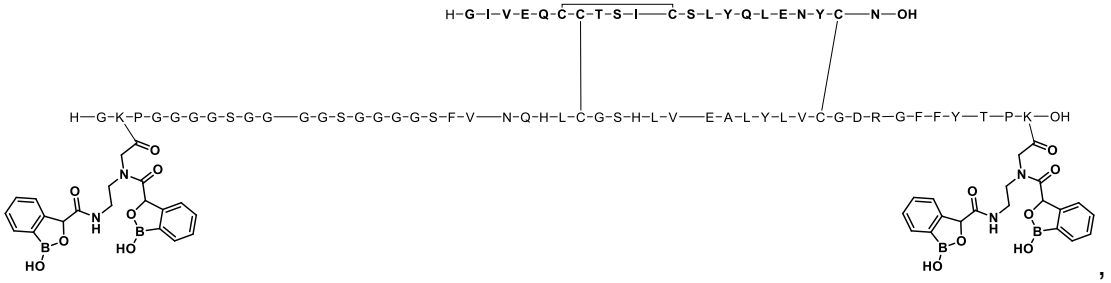
Ejemplo 908:



Ejemplo 909:

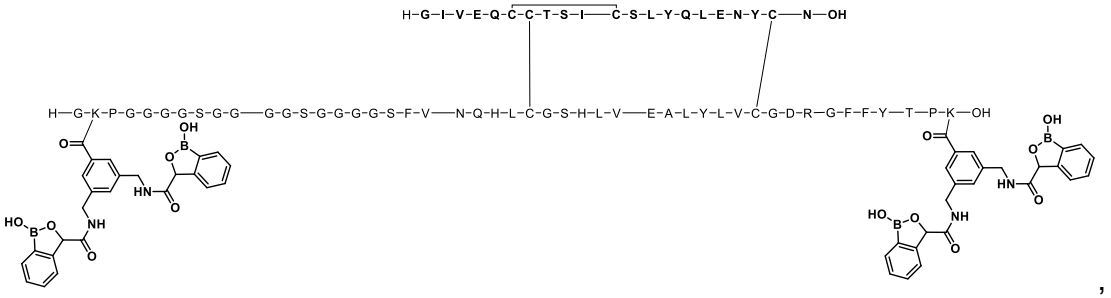


Ejemplo 910:



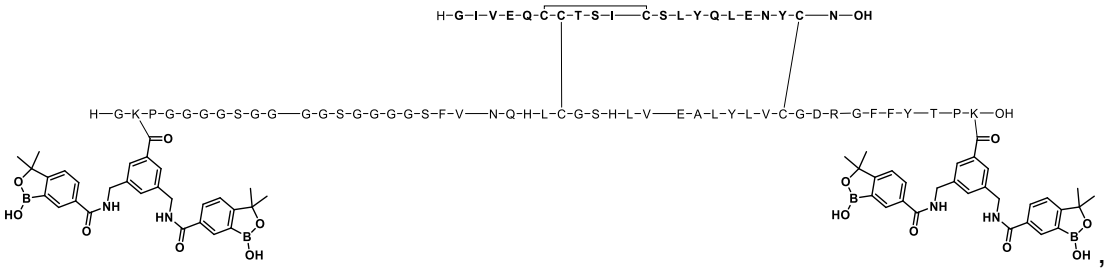
,

Ejemplo 911:



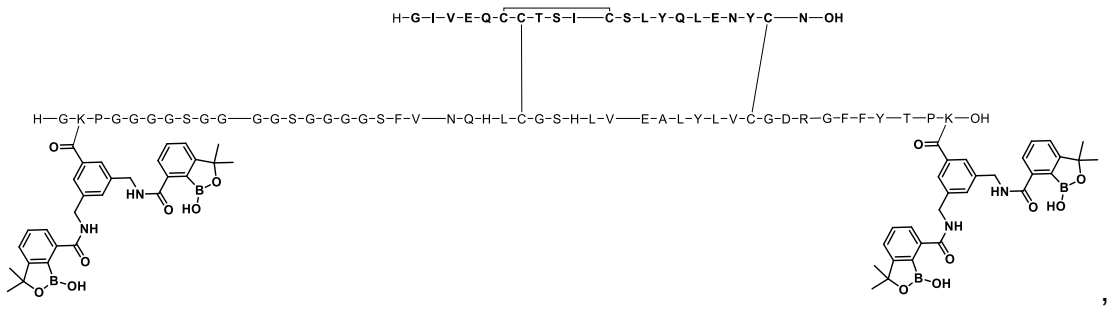
,

Ejemplo 912:



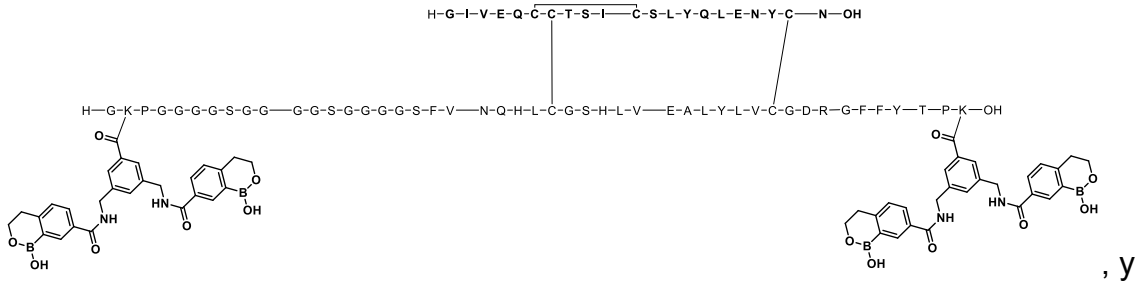
,

Ejemplo 913:



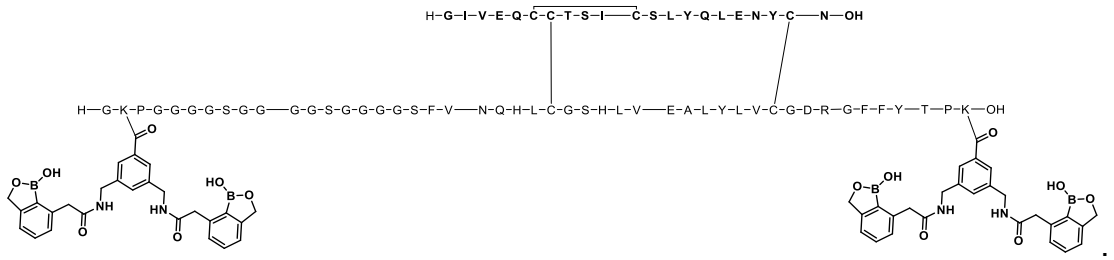
,

Ejemplo 914:



, y

Ejemplo 915:



.

130. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde X1 es una sustancia farmacológica polipeptídica y/o una insulina que tiene opcionalmente de 0 a 4 residuos reemplazados, insertados, o mutados a lisinas, y en donde cada una de las lisinas se conjuga con un Z1c.

131. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde una o más aminas están cada una independientemente acetiladas y/o alquiladas independientemente.

132. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde X1 comprende una sustancia farmacológica polipeptídica y la conjugación covalente con X1 es con grupos amino en uno o más residuos de lisina y/o con los grupos amino del terminal N en X1.

133. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde cada R1 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_{22}, un grupo acilo C_1-C_{22}, un grupo cicloalquilo (C_3-C_8), un grupo haloalquilo C_1-C_{22}, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquilo C_1-C_{22}-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo C_1-C_{22}, o arilo.

134. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde X4 se selecciona de -COOH, - $(CH_2)_m$COOH, un grupo alquilo C_1-C_{22}, un grupo acilo C_1-C_{22}, un grupo cicloalquilo(C_3-C_8), un grupo haloalquilo C_1-C_{22}, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, cada X4 comprende opcionalmente uno o más haluros de alquilo C_1-C_{22}, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo C_1-C_{22}, o grupos arilo; en donde m es 1, 2, 3, 4, o 5.

135. El compuesto de la modalidad 103, en donde el grupo alquilo de Y9 es un alquilo C_1-C_{22}.

136. El compuesto de la modalidad 135, en donde Y9 es CH_3.

137. El compuesto de la modalidad 101, en donde la al menos una amina primaria o secundaria en FF1-FF223 y FF225-FF231 se conjuga covalentemente con B6.

138. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde una amina en el compuesto está conjugada mediante un enlace amida a un grupo aromático que contiene boro.

139. El compuesto de la modalidad 138, en donde el grupo aromático que contiene boro se selecciona de un ácido fenilborónico, boroxol, y fenilboronato.

140. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-139, en donde el compuesto se formula en una solución que comprende uno o más de un regulador, estabilizador, vasodilatador, conservante, surfactante, sal, azúcar o compuestos que contienen uno o más hidroxilos, alcoholes, dioles, o fenoles.

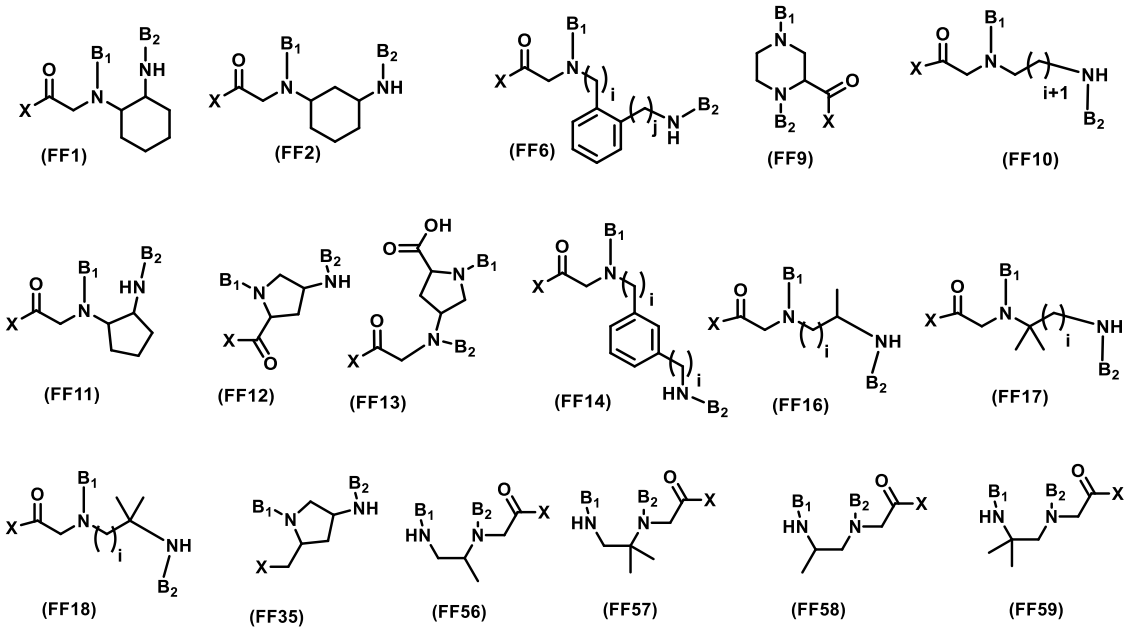
141. El compuesto de la modalidad 140, en donde la solución comprende uno o más de citrato, zinc, y/o cresol.

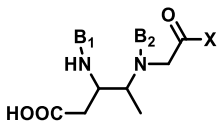
142. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde Z1c se conjuga con una cisteína.

143. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde el compuesto se conjuga covalentemente ya sea directamente o mediante un enlazador con un diol, azúcar, carbohidrato o una molécula que contiene diol.

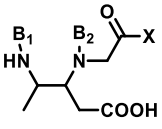
144. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde el compuesto se conjuga covalentemente con un anticuerpo, albúmina o un fragmento de estos, o se conjuga covalentemente ya sea directamente o mediante un enlazador con una molécula que puede unirse a al menos una proteína presente en plasma humano.

145. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 101-144, en donde el compuesto comprende al menos un Z1c seleccionado de:

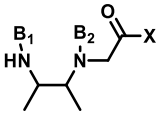




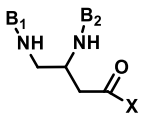
(FF61)



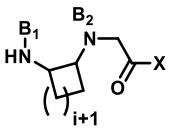
(FF60)



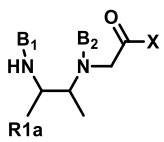
(FF62)



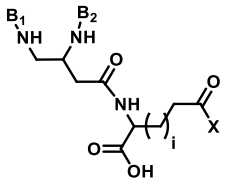
(FF65)



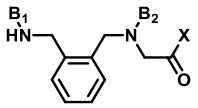
(FF66)



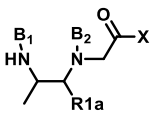
(FF67)



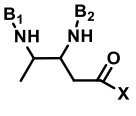
(FF70)



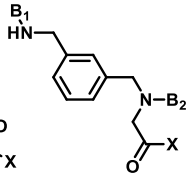
(FF71)



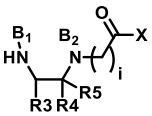
(FF72)



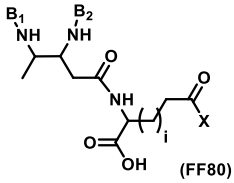
(FF75)



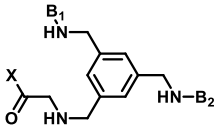
(FF76)



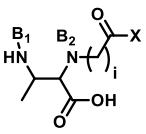
(FF77)



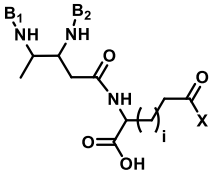
(FF80)



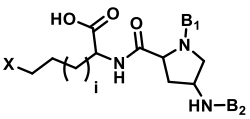
(FF81)



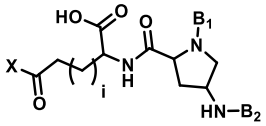
(FF84)



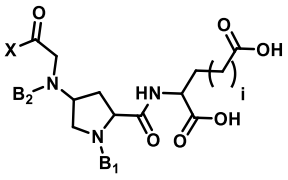
(FF88)



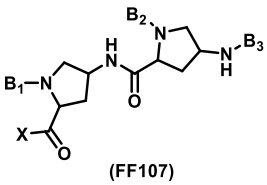
(FF92)



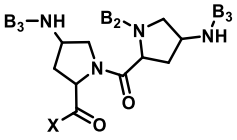
(FF101)



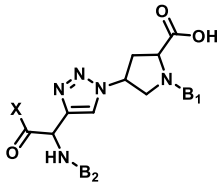
(FF102)



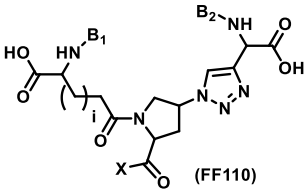
(FF107)



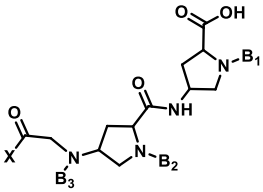
(FF108)



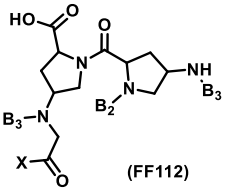
(FF109)



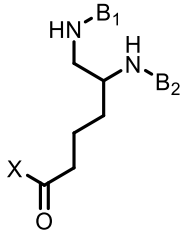
(FF110)



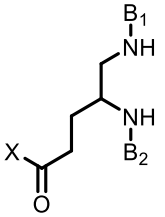
(FF111)



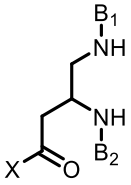
(FF112)



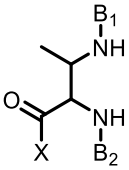
(FF113)



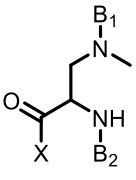
(FF114)



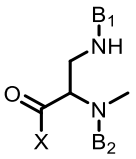
(FF115)



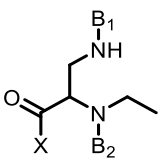
(FF116)



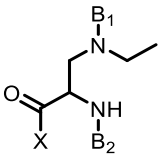
(FF117)



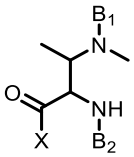
(FF118)



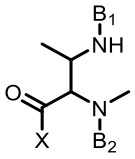
(FF119)



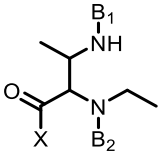
(FF120)



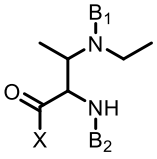
(FF121)



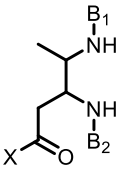
(FF122)



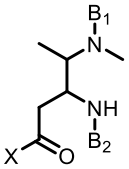
(FF123)



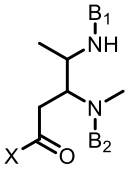
(FF124)



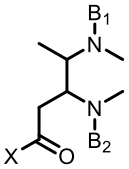
(FF125)



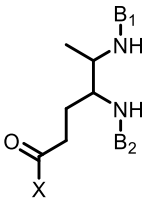
(FF126)



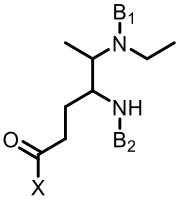
(FF127)



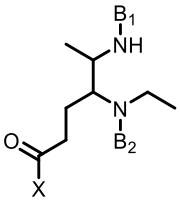
(FF128)



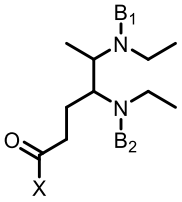
(FF129)



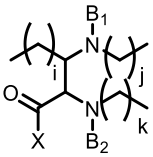
(FF130)



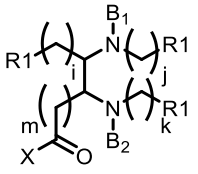
(FF131)



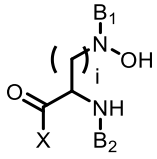
(FF132)



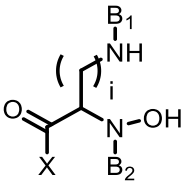
(FF133)



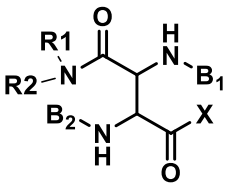
(FF134)



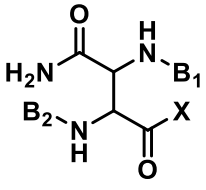
(FF135)

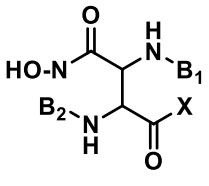


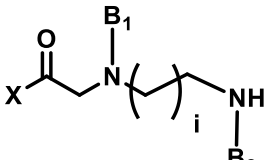
(FF136)

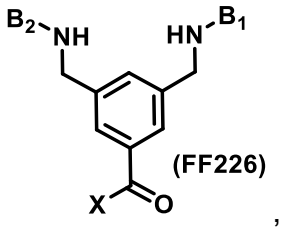


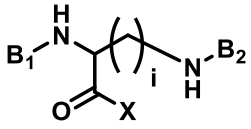
FF193

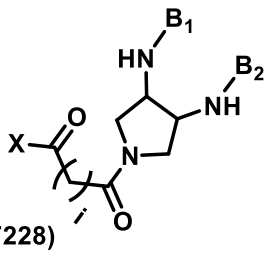

FF194 ,

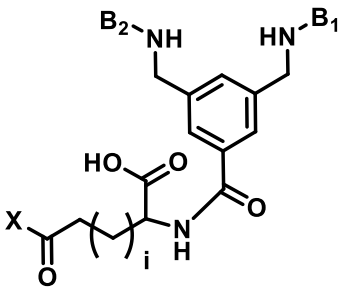

FF203 ,

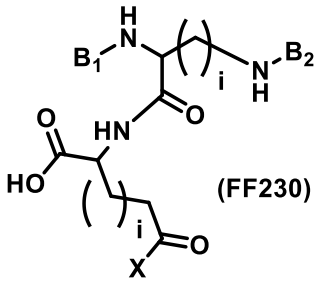

(FF225) ,

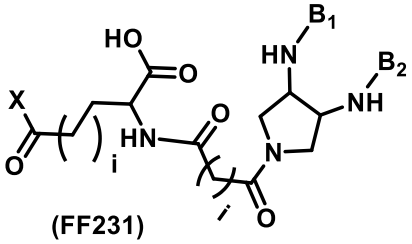

(FF226) ,


(FF227) ,


(FF228) ,


(FF229) ,


(FF230)


(FF231) .

, y

146. El compuesto de la modalidad 145, en donde el compuesto comprende al menos un Z1c que tiene al menos un centro quiral y se selecciona de FF1, FF2, FF5, FF9, FF11-FF13, FF15-FF24, FF27, FF31, FF34-FF36, FF38, FF39, FF43-FF58, FF60-FF70, FF72-FF75, FF77-FF80, FF82-FF84, FF86-FF212, FF216-FF220, FF222, FF223, y combinaciones de estos.

147. El compuesto de la modalidad 146, en donde el compuesto comprende al menos un FF12 y/o FF116; y

en donde la estereoquímica de FF12 y FF116 se selecciona independientemente de (*S,S*); (*S,R*); (*R,R*); y (*R,S*).

148. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde X1 comprende insulina humana o un análogo de insulina humana que comprende una cadena A y una cadena B, en donde el terminal C de la cadena A del análogo de insulina humana se extiende opcionalmente con un polipéptido de hasta 20 residuos, y/o el terminal N de la cadena B del análogo de insulina humana se extiende opcionalmente con un polipéptido de hasta 10 residuos.

149. El compuesto de la modalidad 148, en donde X1 comprende al menos una lisina que tiene una cadena lateral de amina y Z1c se conjuga covalentemente directamente con la cadena lateral de amina.

150. El compuesto de la modalidad 101 o 102, en donde X1 comprende una sustancia farmacológica conjugada covalentemente con al menos un Z1c mediante un enlazador que contiene ácido.

151. Una composición o una mezcla que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-150, para usar como medicamento para el tratamiento de la diabetes, para controlar los niveles de azúcar en sangre, o para controlar la liberación de un fármaco en función de los niveles fisiológicos de azúcares o pequeñas moléculas que contienen diol.

152. Un método para administrar el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 101-150 a un sujeto humano como agente terapéutico o profiláctico.

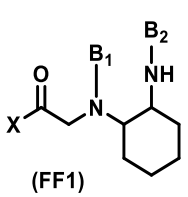
153. Un método para producir un compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-150, en donde el método comprende al menos una etapa de alquilación y/o amidación.

154. Un método para tratar a un sujeto mediante la administración de un dispositivo o formulación que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-150 y los Ejemplos 881-915.

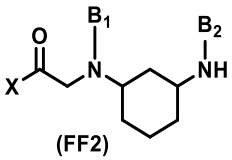
155. Un método de tratamiento o prevención de diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o síndrome metabólico, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-150 o la composición o la mezcla de la modalidad 151.

156. Un compuesto seleccionado de las Fórmulas FF1-FF231:

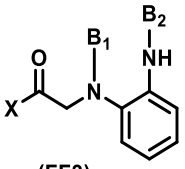
en donde las Fórmulas FF1-FF48 son:



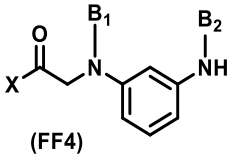
(FF1)



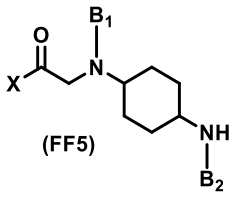
(FF2)



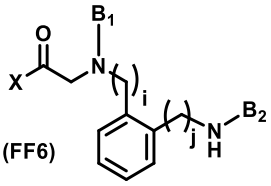
(FF3)



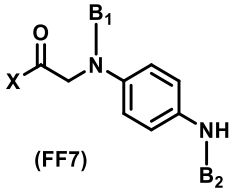
(FF4)



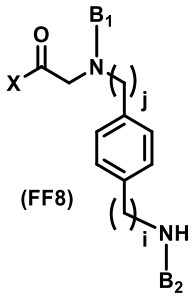
(FF5)



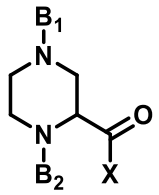
(FF6)



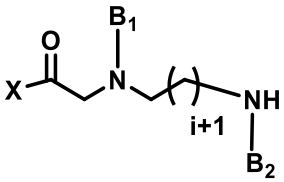
(FF7)



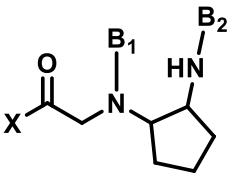
(FF8)



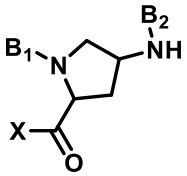
(FF9)



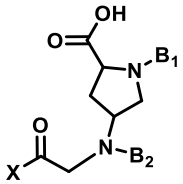
(FF10)



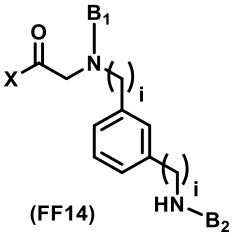
(FF11)



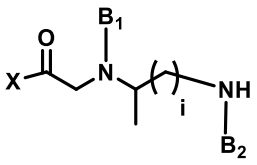
(FF12)



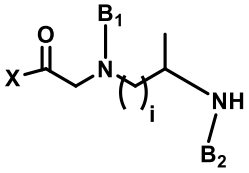
(FF13)



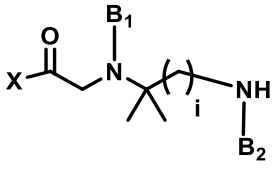
(FF14)



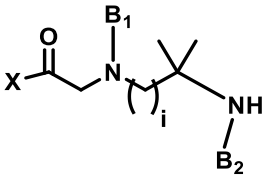
(FF15)



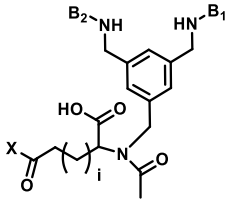
(FF16)



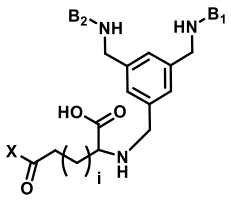
(FF17)



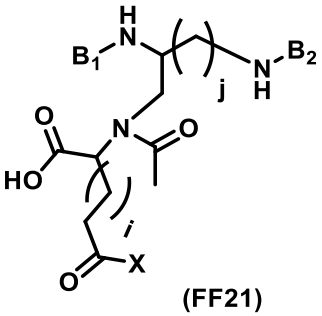
(FF18)



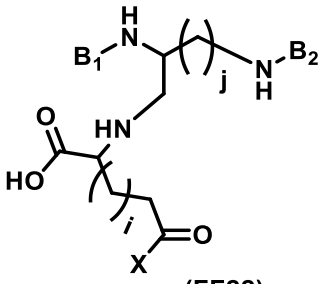
(FF19)



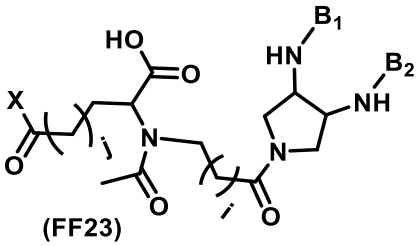
(FF20)



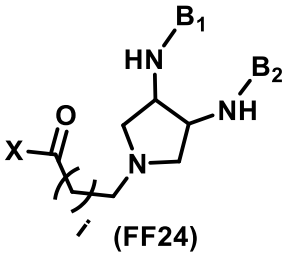
(FF21)



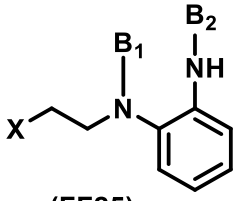
(FF22)



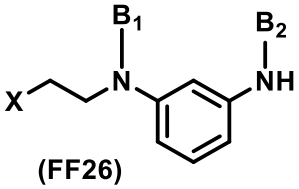
(FF23)



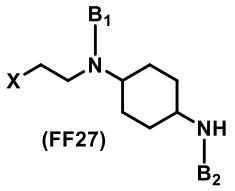
(FF24)



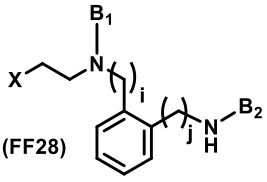
(FF25)



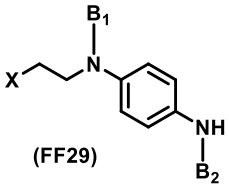
(FF26)



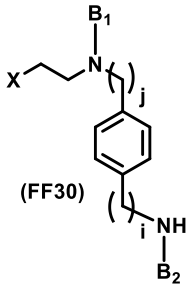
(FF27)



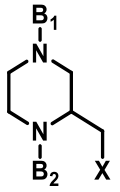
(FF28)



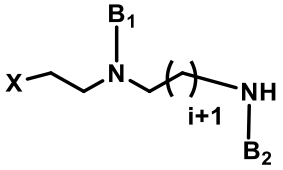
(FF29)



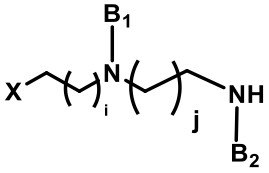
(FF30)



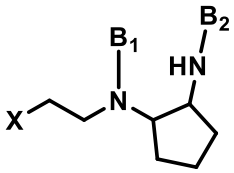
(FF31)



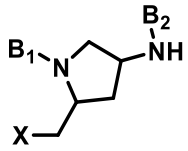
(FF32)



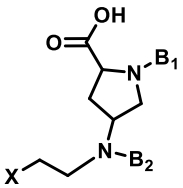
(FF33)



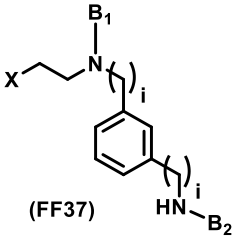
(FF34)



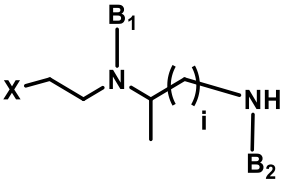
(FF35)



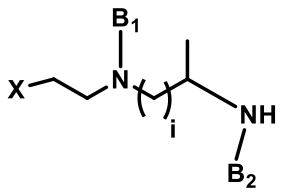
(FF36)

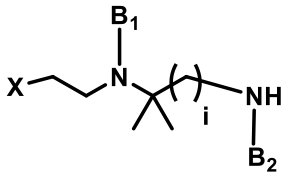


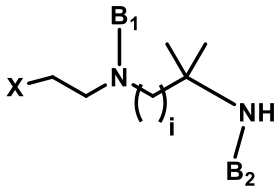
(FF37)

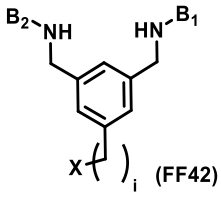


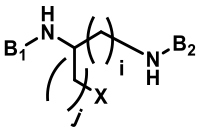
(FF38)

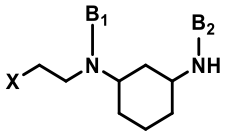

(FF39)

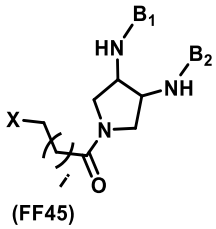

(FF40)

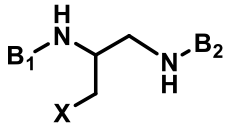

(FF41)

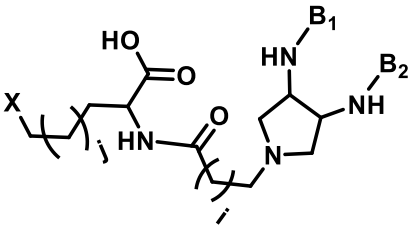

(FF42)


(FF43)

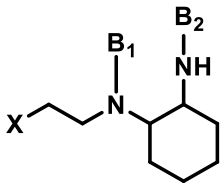

(FF44)


(FF45)


(FF46)


(FF47)

y


(FF48);

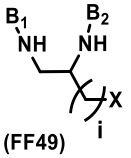
en donde X se selecciona de una maleimida, amina, OH, y halógeno; y

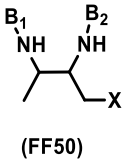
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

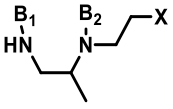
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

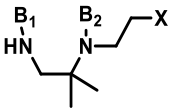
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

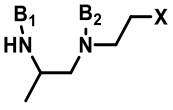
en donde las Fórmulas FF49-FF88 son:

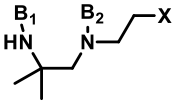

(FF49)


(FF50)

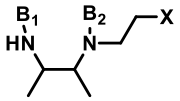

(FF51)


(FF52)

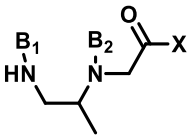

(FF53)



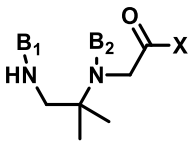
(FF54)



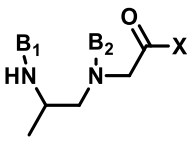
(FF55)



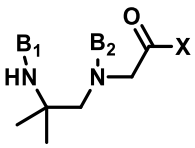
(FF56)



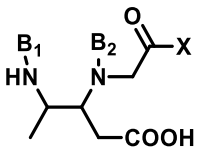
(FF57)



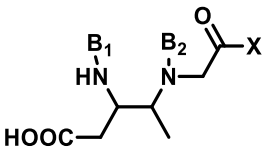
(FF58)



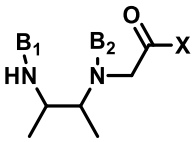
(FF59)



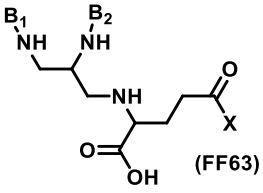
(FF60)



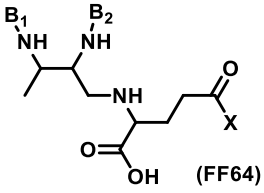
(FF61)



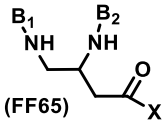
(FF62)



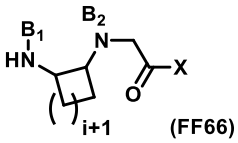
(FF63)



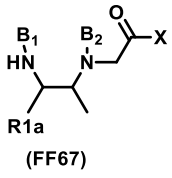
(FF64)



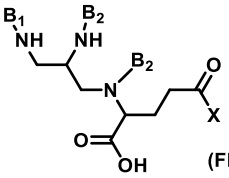
(FF65)



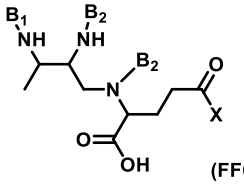
(FF66)



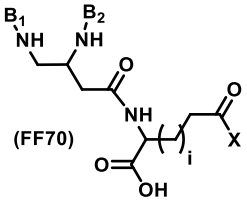
(FF67)



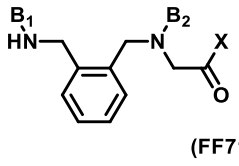
(FF68)



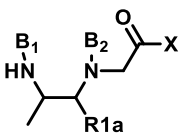
(FF69)



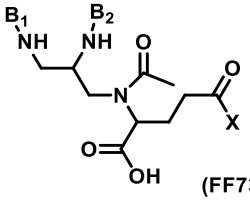
(FF70)



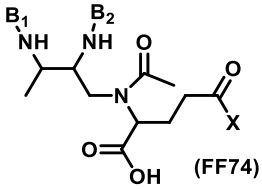
(FF71)



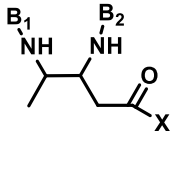
(FF72)



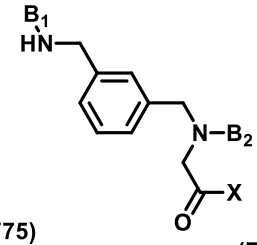
(FF73)



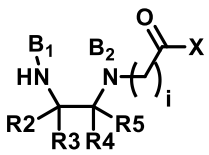
(FF74)



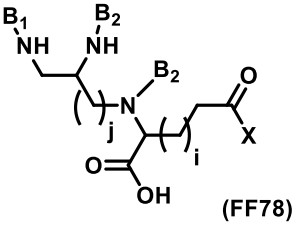
(FF75)



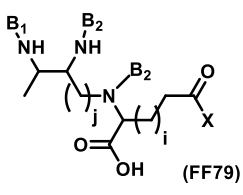
(FF76)

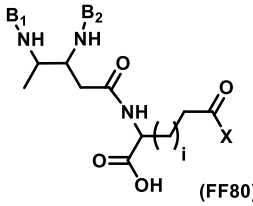


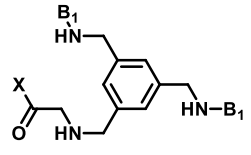
(FF77)

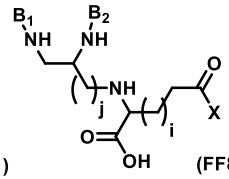


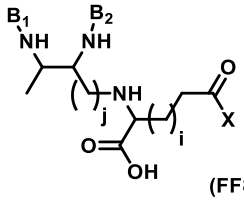
(FF78)

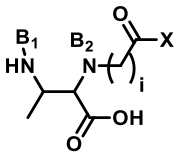

(FF79)

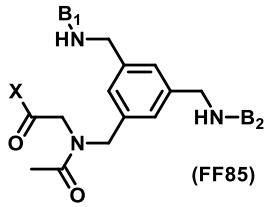

(FF80)

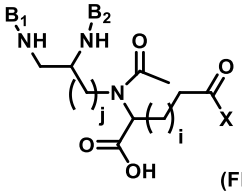

(FF81)

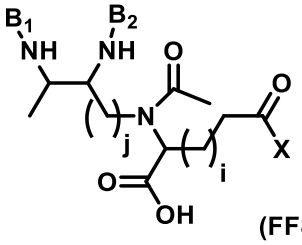

(FF82)

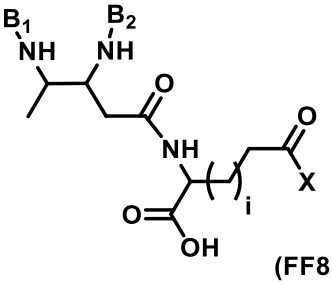

(FF83)


(FF84)


(FF85)


(FF86)


(FF87) y


(FF88);

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

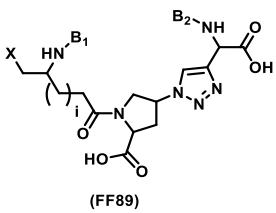
j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

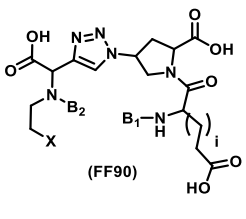
R1a se selecciona de COOH, CH_3, H y OH;

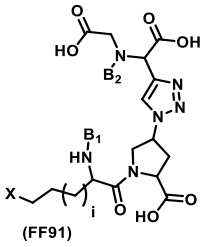
R2, R3, R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de CH_3, H, OH, y COOH, y al menos uno de R2, R3, R4 y R5 es CH_3 u OH; y

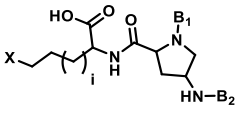
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

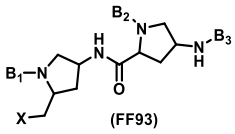
en donde las Fórmulas FF89-FF112 son:

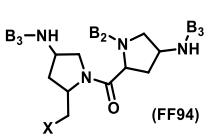

(FF89)

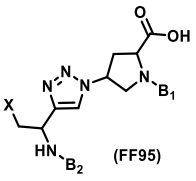

(FF90)

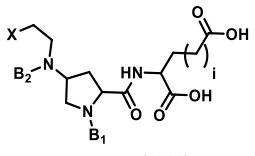

(FF91)

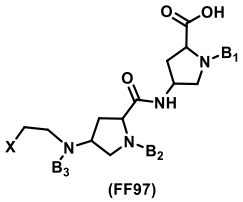

(FF92)

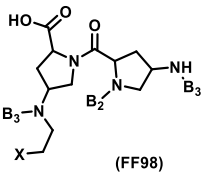

(FF93)

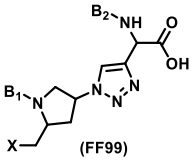

(FF94)

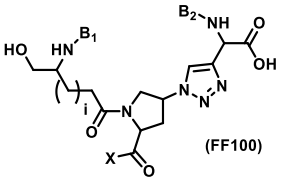

(FF95)

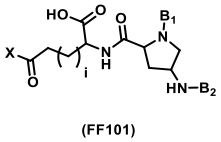

(FF96)

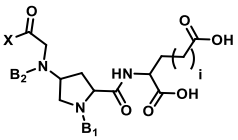

(FF97)

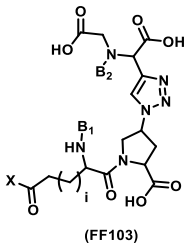

(FF98)

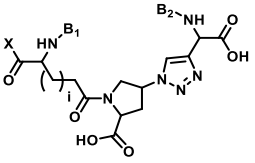

(FF99)

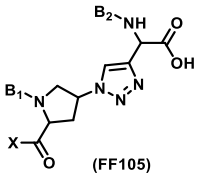

(FF100)

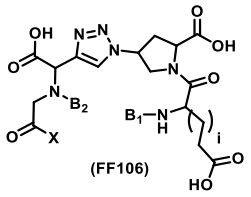

(FF101)

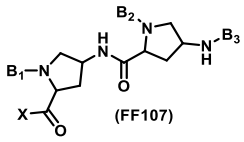

(FF102)

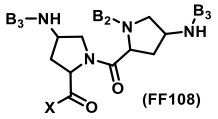

(FF103)

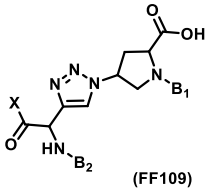

(FF104)

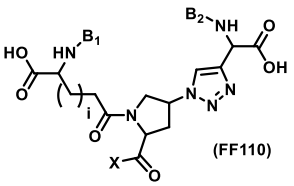

(FF105)

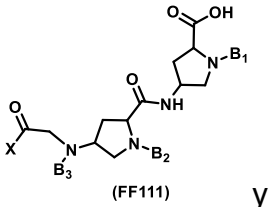

(FF106)

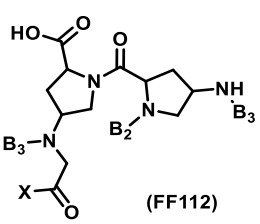

(FF107)


(FF108)


(FF109)


(FF110)


(FF111)

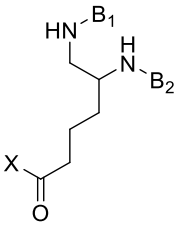
y 
(FF112) ;

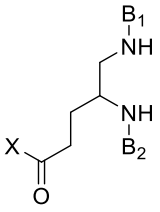
en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

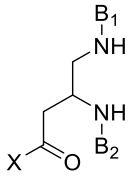
i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

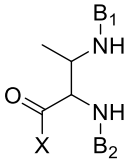
cada uno de B_1, B_2 y B_3, que pueden ser idénticos o diferentes, representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, un derivado de ácido carboxílico, o un H, en donde al menos dos de B1, B2 y B3 en cada estructura FF son independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

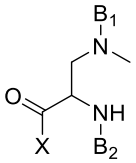
en donde las Fórmulas FF113-FF136 son:

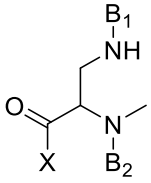

(FF113)

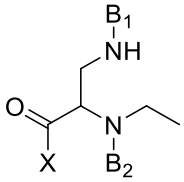

(FF114)

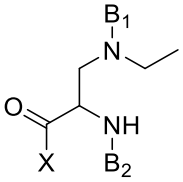

(FF115)

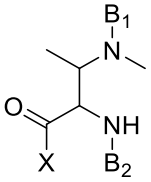

(FF116)

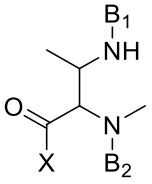

(FF117)

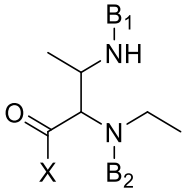

(FF118)

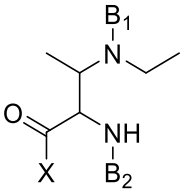

(FF119)

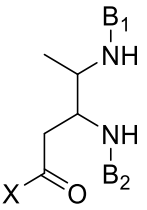

(FF120)

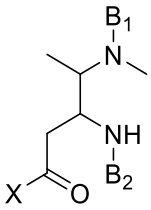

(FF121)

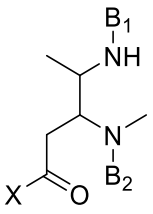

(FF122)

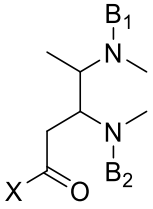

(FF123)

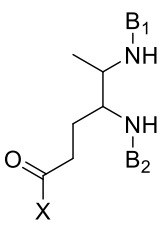

(FF124)


(FF125)

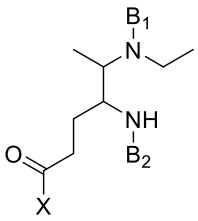

(FF126)


(FF127)

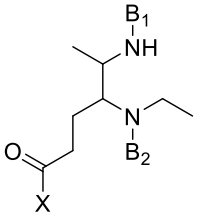

(FF128)



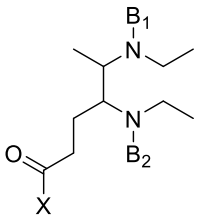
(FF129)



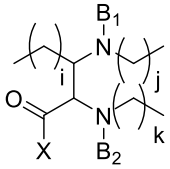
(FF130)



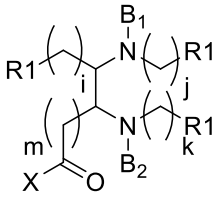
(FF131)



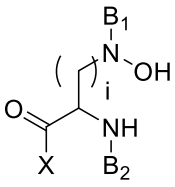
(FF132)



(FF133)

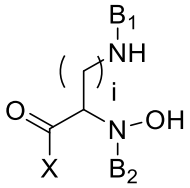


(FF134)



(FF135)

y



(FF136) ;

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

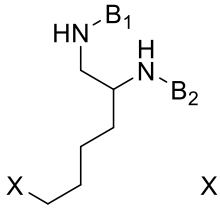
k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

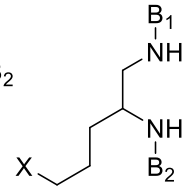
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

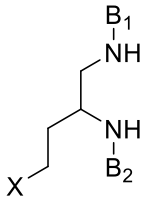
en donde las Fórmulas FF137-FF160 son:



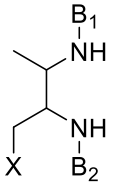
(FF137)



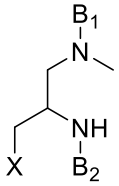
(FF138)



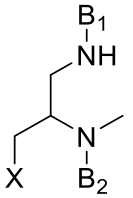
(FF139)



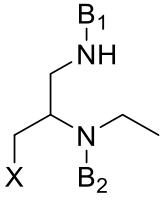
(FF140)



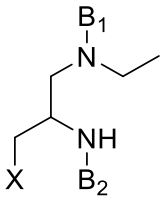
(FF141)



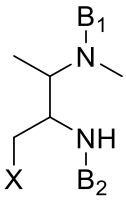
(FF142)



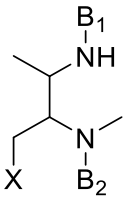
(FF143)



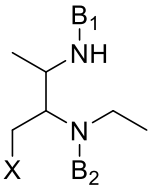
(FF144)



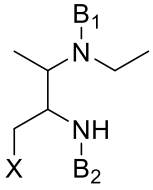
(FF145)



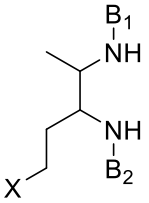
(FF146)



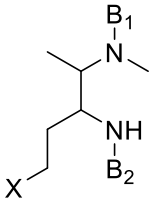
(FF147)



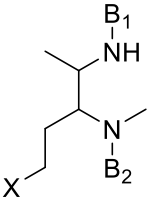
(FF148)



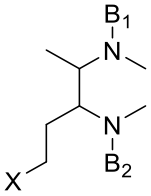
(FF149)



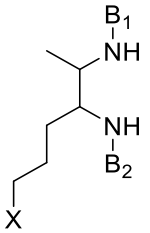
(FF150)



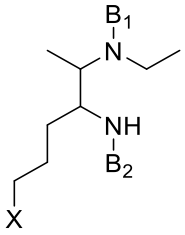
(FF151)



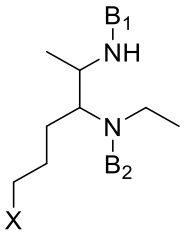
(FF152)



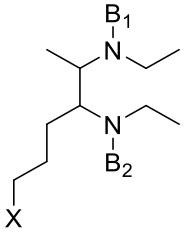
(FF153)



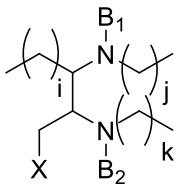
(FF154)



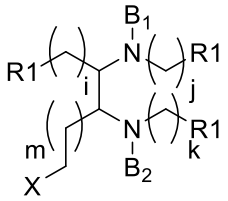
(FF155)



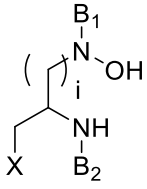
(FF156)



(FF157)

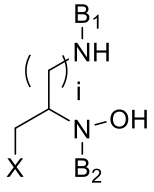


(FF158)



(FF159)

y (FF160) ;



en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

j es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

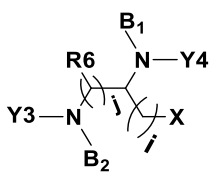
k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

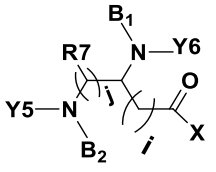
cada R1 se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada R1 comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; y

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

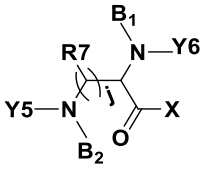
en donde las Fórmulas FF161-FF164 son:



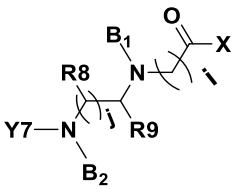
(FF161)



(FF162)



(FF163)



(FF164)

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 1, 2, 3, 4, o 5;

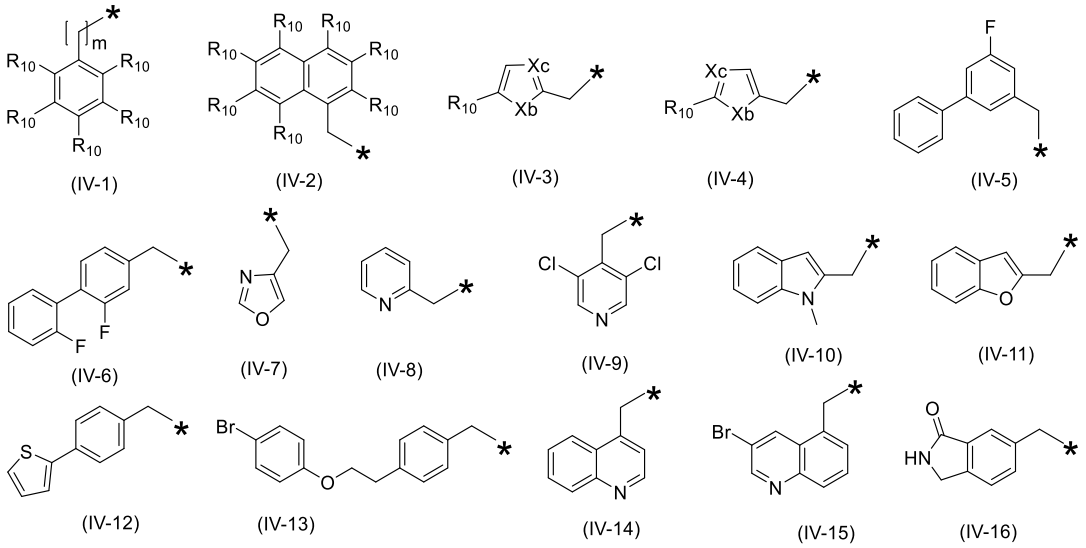
cada R6, R7, R8, y R9 para diferentes valores de j se selecciona independientemente de H, CF_3, CH_3, CHF_2 y $(CH_2)_mCH_3$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5;

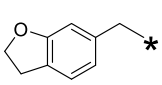
Y3, Y4, Y5, Y6 e Y7 se seleccionan cada uno independientemente de H, CH_2-X4 y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

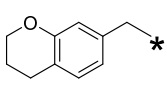
en donde X4 se selecciona de -COOH, -$(CH_2)_m$COOH, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo, cada uno comprende opcionalmente uno o más grupos alquil-haluro, haluro, sulfhidrilo, aldehído, amina, ácido, hidroxilo, alquilo o arilo; en donde m es 1, 2, 3, 4, o 5;

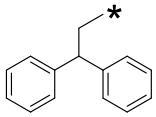
en donde al menos uno de Y5, Y6, e Y7 en las Fórmulas FF162 y FF163 no es H y al menos uno de Y7, R8 y R9 en FF164 no es H; y

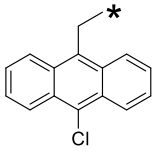
en donde las Fórmulas IV-1 a IV-135 son:

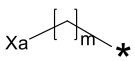


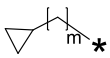

(IV-17)

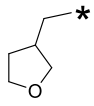

(IV-18)

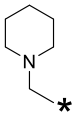

(IV-19)


(IV-20)


(IV-21)

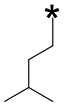

(IV-22)

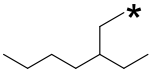

(IV-23)

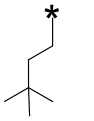

(IV-24)

(IV-25)

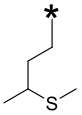
(IV-26)

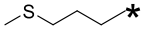

(IV-27)

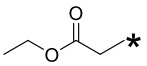

(IV-28)

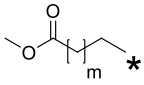

(IV-29)

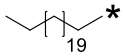
(IV-30)

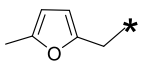

(IV-31)

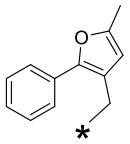

(IV-32)

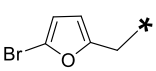

(IV-33)

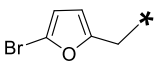

(IV-34)

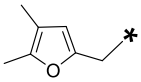

(IV-35)

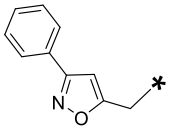

(IV-36)

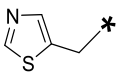

(IV-37)

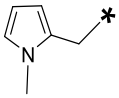

(IV-38)

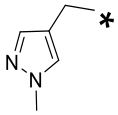

(IV-39)

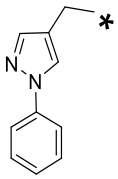

(IV-40)

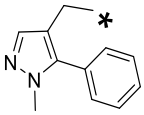

(IV-41)

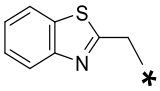

(IV-42)

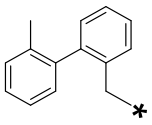

(IV-43)

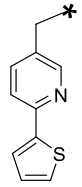

(IV-44)

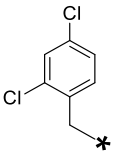

(IV-45)

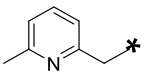

(IV-46)

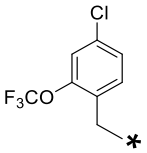

(IV-47)

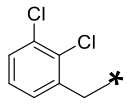

(IV-48)

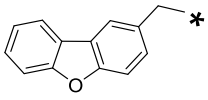

(IV-49)

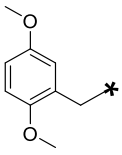

(IV-50)

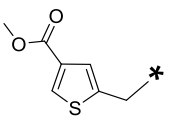

(IV-51)

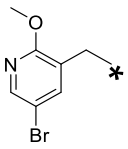

(IV-52)

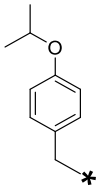

(IV-53)

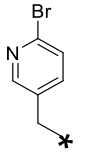

(IV-54)

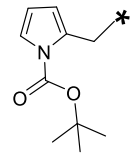

(IV-55)

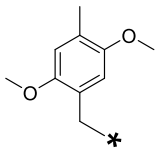

(IV-56)

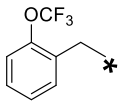

(IV-57)

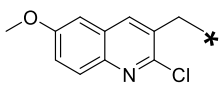

(IV-58)

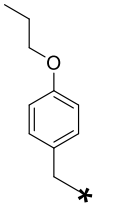

(IV-59)

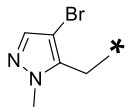

(IV-60)

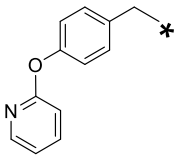

(IV-61)

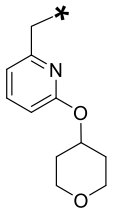

(IV-62)

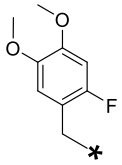

(IV-63)

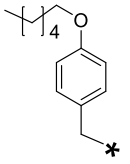

(IV-64)

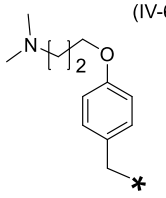

(IV-65)

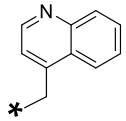

(IV-66)

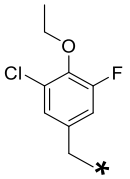

(IV-67)

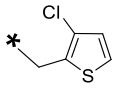

(IV-68)

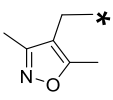

(IV-69)

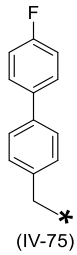

(IV-70)

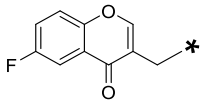

(IV-71)

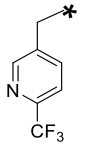

(IV-72)

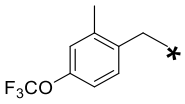

(IV-73)

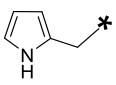

(IV-74)

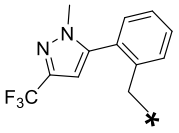

(IV-75)

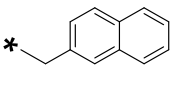

(IV-76)

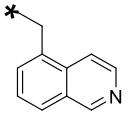

(IV-77)

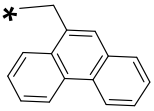

(IV-78)

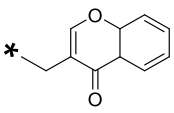

(IV-79)

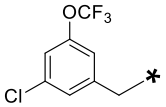

(IV-80)

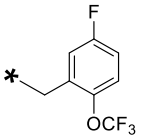

(IV-81)

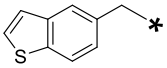

(IV-82)

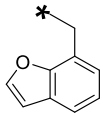

(IV-83)

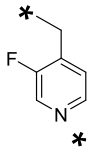

(IV-84)

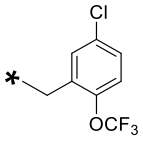

(IV-85)

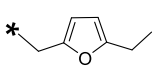

(IV-86)

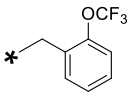

(IV-87)

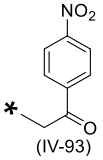

(IV-88)

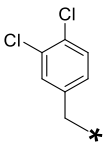

(IV-89)

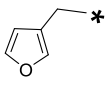

(IV-90)

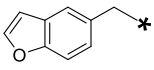

(IV-91)

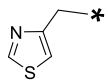

(IV-92)

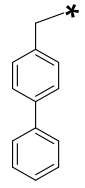

(IV-93)

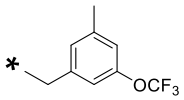

(IV-94)

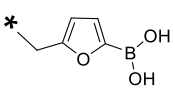

(IV-95)

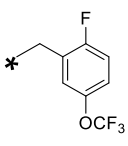

(IV-96)

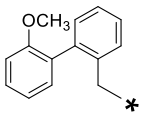

(IV-97)

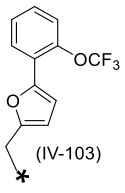

(IV-98)

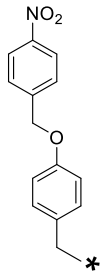

(IV-99)

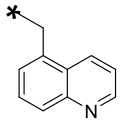

(IV-100)

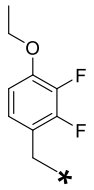

(IV-101)

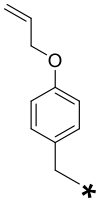

(IV-102)

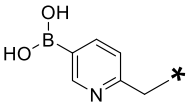

(IV-103)

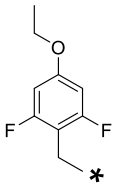

(IV-104)

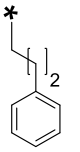

(IV-105)

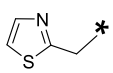

(IV-106)

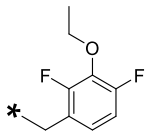

(IV-107)

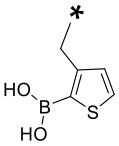

(IV-108)

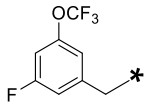

(IV-109)

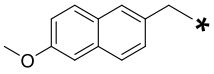

(IV-110)

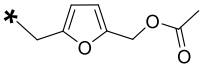

(IV-111)

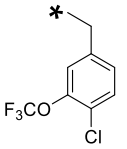

(IV-112)

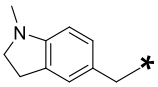

(IV-113)


(IV-114)

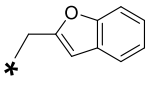

(IV-115)

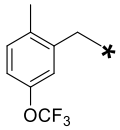

(IV-116)

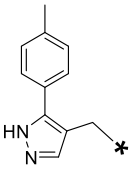

(IV-117)

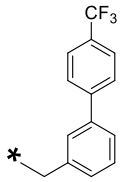

(IV-118)

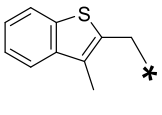
(IV-119)

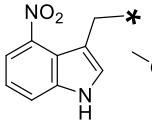

(IV-120)

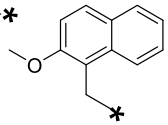

(IV-121)

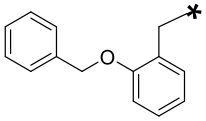

(IV-122)

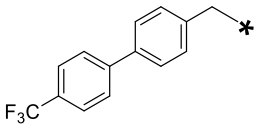

(IV-123)

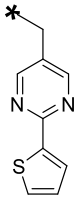

(IV-124)

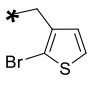

(IV-125)

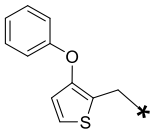

(IV-126)

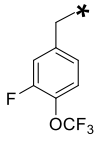

(IV-127)

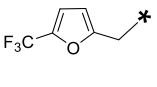

(IV-128)

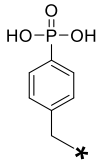

(IV-129)


(IV-130)


(IV-131)


(IV-132)


(IV-133)


(IV-134)

y (IV-135) ;

en donde:

Xa representa CH=O, CHF_2, CF_3, CH_2SH, COOH, CH_2OH, CH_2NO_2, CH_2NH_2, CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH((CH_2)_3\ CH_3)_2$, o $CH(CH_2\ CH_3)_2$;

Xb representa O, NH, CH_2, o S;

Xc representa CH o N;

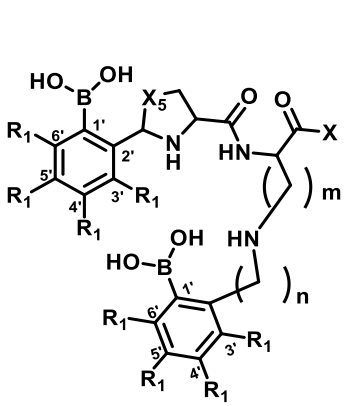
cada R_{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, CH=O, OH, COOH, y $(CH_2)_nCH_3$,

m es 1, 2, 3, 4, o 5; y n es 1, 2, 3, 4, o 5;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

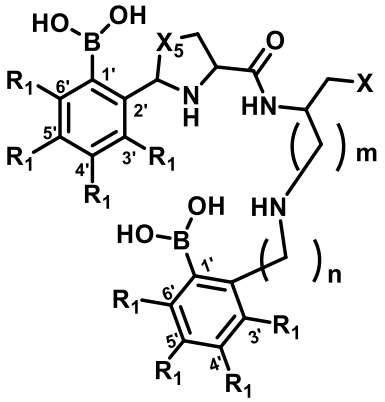
* en las Fórmulas IV-1 a IV-135 representa el punto de unión a las Fórmulas FF161-164 correspondientes; y

en donde las Fórmulas FF165-FF166 son:



(FF165)

y



(FF166)

;

en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

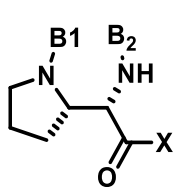
m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

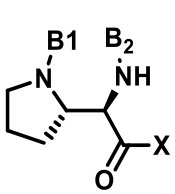
n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

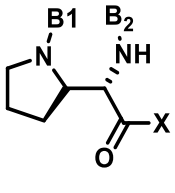
X5 es S, O, o NH; y

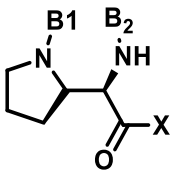
cada R_1 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7; y

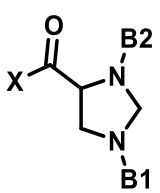
en donde las Fórmulas FF167-FF192 son:

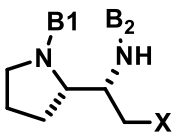

(FF167)

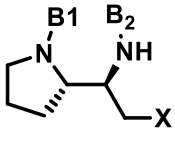

(FF168)

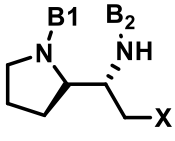

(FF169)

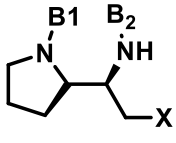

(FF170)

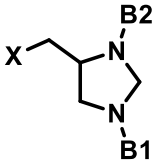

(FF171)

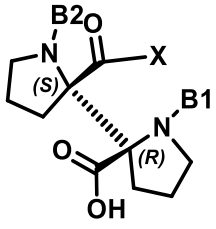

(FF172)

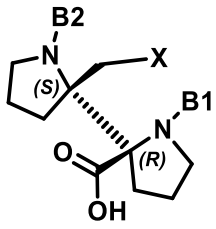

(FF173)

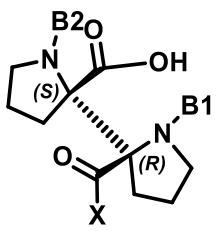

(FF174)

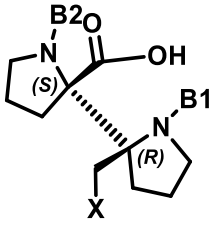

(FF175)

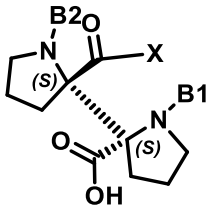

(FF176)

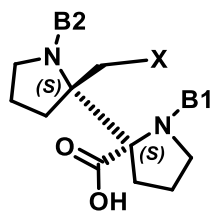

(FF177)

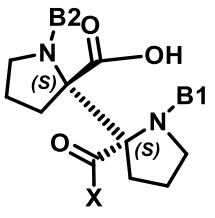

(FF178)

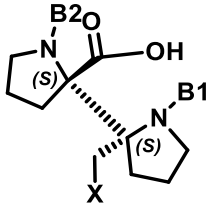

(FF179)

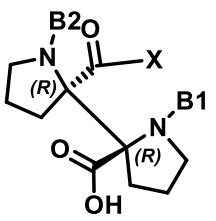

(FF180)


(FF181)

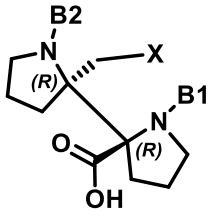

(FF182)


(FF183)

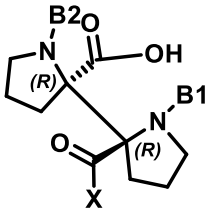

(FF184)



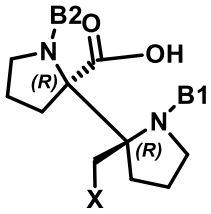
(FF185)



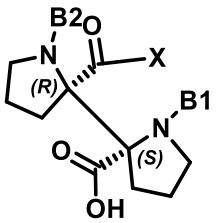
(FF186)



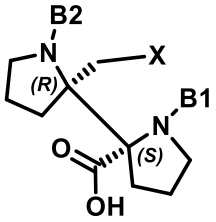
(FF187)



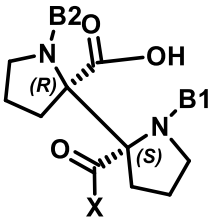
(FF188)



(FF189)

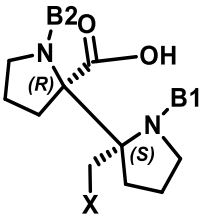


(FF190)



(FF191)

y

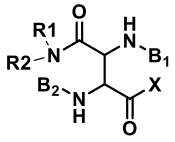


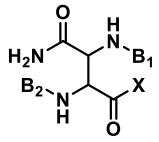
(FF192) ;

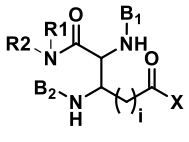
en donde X se selecciona de una maleimida, amina, OH, y halógeno;

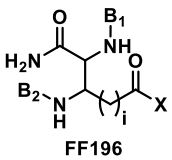
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro, y

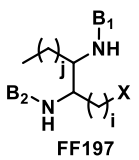
en donde las Fórmulas FF193-FF209 son:

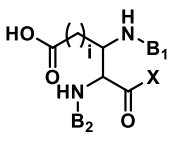

FF193

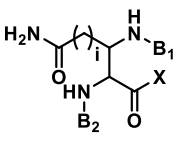

FF194

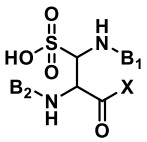

FF195

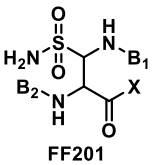

FF196

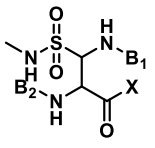

FF197

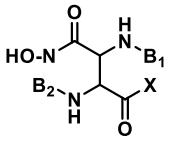

FF198

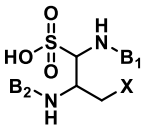

FF199

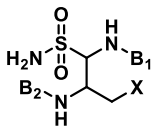

FF200

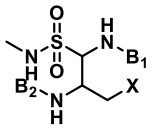

FF201

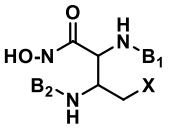

FF202

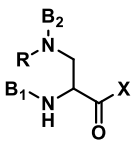

FF203

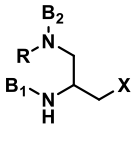

FF204


FF205


FF206


FF207


FF208


FF209

;

en donde R en FF208 y FF209 es un alquilo, arilo o haluro que se conjuga covalentemente a través de al menos un grupo CH_2 con el grupo amino en la cadena lateral de FF208 o FF209;

R1 y R2 se seleccionan independientemente de H, CH_3, alquilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135;

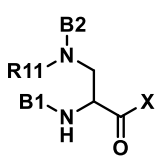
i es 1, 2, 3, 4 o 5;

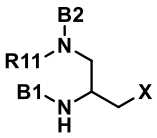
j es 1, 2, 3, 4, o 5; y

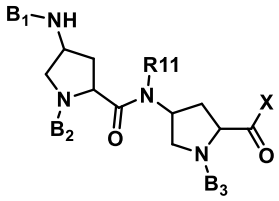
en donde X se selecciona de maleimida, una amina, OH, y halógeno; y

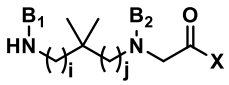
B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro;

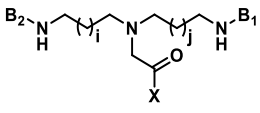
en donde las Fórmulas FF210-FF224 son:

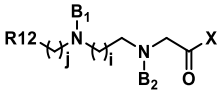

FF210

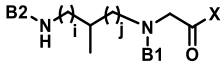

FF211

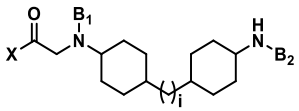

FF212

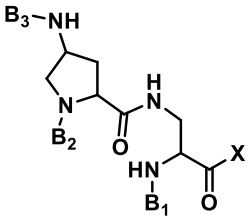

FF213

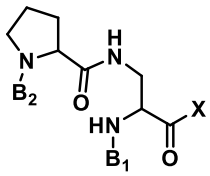

FF214

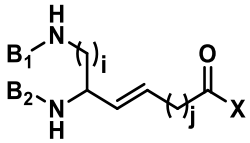

FF215

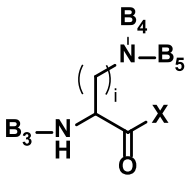

FF216

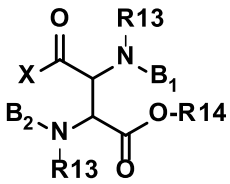

FF217

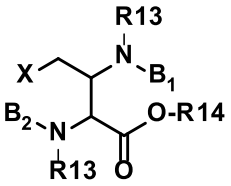

FF218


FF219


FF220


FF221


FF222


FF223

, y FF224 ;

en donde R11 en FF210 a FF212 se selecciona independientemente de las Fórmulas IV-1 a IV-135 y R12 se selecciona de una amina, un hidroxilo, un alquilo, y un grupo haluro;

en donde cada R13 se seleccionan independientemente de H, CH_3, alquilo, arilo y las Fórmulas IV-1 a IV-135; R14 se selecciona de H, CH_3, alquilo, arilo, o heteroarilo;

en donde X se selecciona independientemente de maleimida, una amina, OH, y halógeno;

X" es una amina;

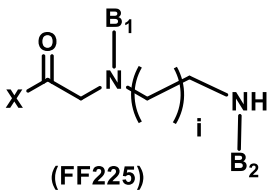
i es 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 1, 2, 3, 4, o 5;

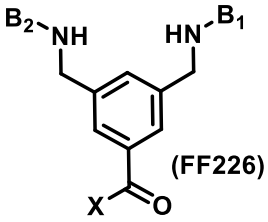
y

B_1, B_2, B_3, B_4, B_5 y B_6 representa cada uno independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde, en cada estructura FF que contiene grupos B1, B2 y B3, al menos dos de los grupos B1, B2 y B3 son independientemente un grupo aromático que contiene boro; y

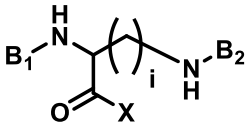
en donde las Fórmulas FF225-FF231 son:



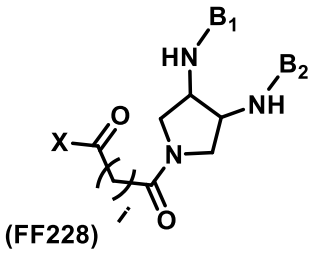
(FF225)



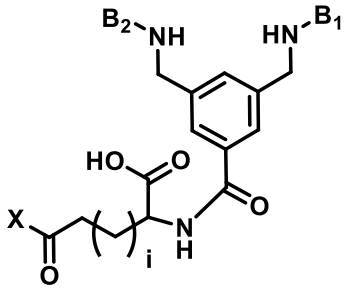
(FF226)



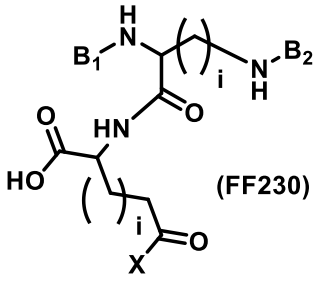
(FF227)



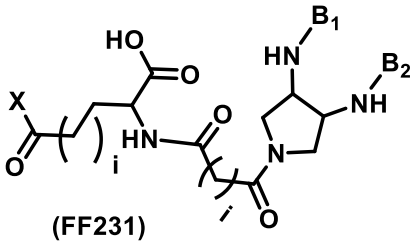
(FF228)



(FF229)



(FF230)



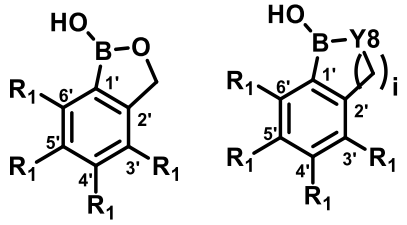
(FF231)

en donde X se selecciona de una maleimida, amina, OH, y halógeno;

i es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

B_1 y B_2, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo aromático que contiene boro, en donde B_1 y B_2 en las Fórmulas FF225-FF231 no son un ácido borónico o un grupo aromático que contiene boro F2 o F6,

en donde las Fórmulas F2 y F6 son:



(F2) y **(F6)** ;

R_1 en la posición 5' representa (C=O)---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de FF225-FF231;

cero, uno, o dos R_1 representa F, Cl, CF_2, CF_3, SF_5, OCF_3, SO_2CH_3, y/o SO_2CF_3, y cada R_1 restante representa H;

Y8 es O; y

i es 1; y

cada R_1 restante es H;

Y8 es O; y

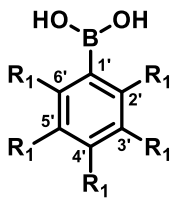
i es 1; y

en donde al menos una amina primaria o secundaria en FF1-FF223 y FF225-FF231 se conjuga covalentemente con B_6; y

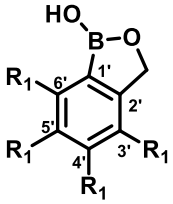
cuando X es una amina en una cualquiera de las Fórmulas FF1 a FF223 y FF225-FF231, X está opcionalmente acetilado o alquilado.

156. El compuesto de la modalidad 156, en donde el compuesto comprende al menos uno de B_1, B_2 y B_3 seleccionados independientemente de las Fórmulas F1-F11 o en donde el compuesto comprende al menos uno de B_4, B_5 y B_6 seleccionados independientemente de las Fórmulas F1-F11,

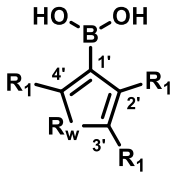
en donde las Fórmulas F1-F11 son:



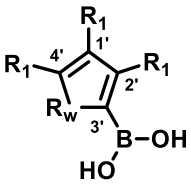
(F1)



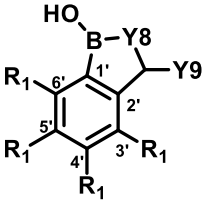
(F2)



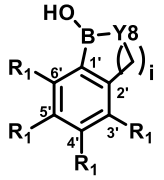
(F3)



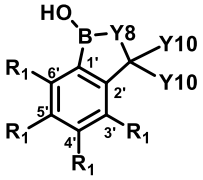
(F4)



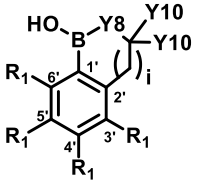
(F5)



(F6)

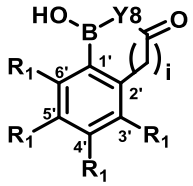


(F7)



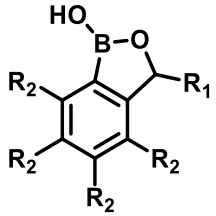
(F8)

(F9)

, 

(F10)

, y



(F11)

en donde para B_1, B_2, B_3:

un R_1 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---* o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa el punto de unión al resto de Z1c, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_4, B_5:

un R_1 para B_4 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa el punto de unión (que representa un enlace covalente) a una amina en X1 y un R_1 para B_5 representa (C=O)---*, S(=O)(=O)---*, $(CH_2)_m$(C=O)---*, o $(CH_2)_m$---*, en donde ---* representa el punto de unión a la misma amina en X1, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3, $O(CH_2)_mCH_3$, —(SO_2)NH CH_3, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde para B_6:

un R_1 para B_6 representa $(CH_2)_m$---ø, en donde ---ø representa un punto de unión (que representa un enlace covalente) al resto del compuesto, y m es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R_1 o R_2 restante se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, OH, CH_2-NH_2, NH_2, (C=O)-NH_2, CH=O, SO_2CH_3, SO_2CF_3, CF_3, CHF_2, NO_2, CH_3, OCH_3,

$O(CH_2)_mCH_3$, —$(SO_2)NH\ CH_3$, —$(SO_2)NH(CH_2)_mCH_3$, y OCF_3, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

para las Fórmulas F3-F4:

R_w es O o S;

para las Fórmulas F5-F10:

cuando Y8 es O, i es 2, 3, 4, o 5; o

cuando Y8 es NR, R es un grupo alquilo o H, e i es 1, 2, 3, 4, o 5;

Y9 es H, CH_3 o un grupo alquilo, siempre que, cuando Y8 es O, Y9 sea un CH_3 o un grupo alquilo; y cada Y10 se selecciona independientemente de H, CH_3, F, CF_3, y OCH_3, con la condición de que al menos un Y10 no sea H.

157. El compuesto de la modalidad 156 o 157, en donde el compuesto se selecciona de:

N-(3-(3-borono-5-nitrobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS01);

N-(4-((4-(3-borono-5-nitrobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS02);

N-(3-((3-borono-5-nitrobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS03);

N-(3-((3-borono-5-nitrobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS04);

N-(4-(3-borono-5-nitrobenzamido)butil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS05);

N-(3-(3-borono-5-fluorobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS06);

N-(3-(3-borono-5-fluorobenzamido)-2,2-dimetilpropil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS07);

bis(3-(3-borono-5-fluorobenzamido)propil)glicina (DS08);

N-(4-((3-borono-5-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS09);

N-(3-((3-borono-5-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS10);

N-(2-(3-borono-5-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina (DS11);

N-(3-(3-borono-4-fluorobenzamido)propil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS12);

N-(4-((4-(3-borono-4-fluorobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS13);

N-(3-(3-borono-4-fluorobenzamido)-2,2-dimetilpropil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS14);

N-(4-((3-borono-4-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS15);

N-(3-((3-borono-4-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS16);

N-((1S,2R)-2-(3-borono-4-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS17);

N-((1S,2S)-2-(3-borono-4-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina (DS18);

N-(3-(3-borono-5-bromobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS19);

N-(4-((4-(3-borono-5-bromobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS20);

bis(3-(3-borono-5-bromobenzamido)propil)glicina (DS21);

N-(4-((3-borono-5-bromobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS22);

N-(3-((3-borono-5-bromobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS23);

N-(2-(3-borono-5-bromobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina (DS24);

N-(3-(4-borono-3-fluorobenzamido)propil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS25);

N-(4-((4-(4-borono-3-fluorobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS26);

N-(3-(4-borono-3-fluorobenzamido)-2,2-dimetilpropil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS27);

bis(3-(4-borono-3-fluorobenzamido)propil)glicina (DS28);

N-(4-((4-borono-3-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS29);

N-(3-((4-borono-3-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS30);

N-((1S,2R)-2-(4-borono-3-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina (DS31);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina (DS32);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-*N*-(5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2])oxaborol-6-carboxamido)pentil)glicina (DS33);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)-2,2-dimetilpropil)glicina (DS34);

bis(3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina (DS35);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(3-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]]oxaborol-6-carboxamido)metil)bencil)glicina (DS36);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-((1S,2R)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)glicina (DS37);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)butil)glicina (DS38);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-((1S,2S)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)glicina (DS39);

(R)-N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina (DS40);

(S)-N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina (DS41);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)glicina (DS42);

N-(3-(4-borono-3,5-difluorobenzamido)propil)-N-(4-borono-3,5-difluorobenzoil)glicina (DS43);

N-(3-(4-borono-2-fluorobenzamido)propil)-N-(4-borono-2-fluorobenzoil)glicina (DS44);

N-(2-(N-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)etil)-N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)glicina (DS45);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)etil)glicina (DS46);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)hexil)glicina (DS47);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(4-((4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)glicina (DS48);

((2S,4S)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS49);

((2S,4S)-4-(3-borono-4-fluorobenzamido)-1-(3-borono-4-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS50);

((2S,4S)-4-(3-borono-5-nitrobenzamido)-1-(3-borono-5-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS51);

((2S,4S)-4-(5-borono-2-fluorobenzamido)-1-(5-borono-2-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS52);

(S)-(1,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)piperazin-2-carbonil)glicina (DS53);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-N-bencil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS54);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS55);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-N-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS56);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-propil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS57);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-isobutil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS58);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-((5-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS59);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-isopentil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS60);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(quinolin-5-ilmetil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS61);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS62);

(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(4-(metilsulfonil)bencil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS63);

ácido (3-((2S,4S)-4-(5-borono-2-(metilsulfonil)benzamido)-2-carbamoilpirrolidin-1-carbonil)-4-(metilsulfonil)fenil)borónico (DS64);

ácido (4-(((3S,5S)-1-(4-borono-2,6-difluorobenzoil)-5-carbamoilpirrolidin-3-il)carbamoil)-3,5-difluorofenil)borónico (DS65);

ácido (R,E)-4,5-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pent-2-enoico (DS66);

(2S,4S)-1-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxamida (DS67);

N,N'-((2S,3S)-1-amino-1-oxobutan-2,3-diil)bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida) (DS68);

ácido (R)-3,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanoico (DS69);

ácido 3-((2S,4S)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxamido)propanoico (DS70);

ácido (S)-3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanoico (DS71);

ácido (R)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)-5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pentanoico (DS72);

ácido (2S,4R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxílico (DS73);

ácido (2S,4R)-1-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxílico (DS74);

ácido (2S,3S)-3-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-2-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)butanoico (DS75);

ácido (R)-5-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-4-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)pentanoico (DS76);

((2S,4S)-1-(5-borono-2-nitrobenzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS77);

((2S,4S)-1-(5-borono-2-(metilsulfonil)benzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS78);

((2S,4S)-1-(3-borono-2,6-difluorobenzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS79);

ácido (S)-(3-((3-borono-4-fluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS80);

ácido (S)-(3-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS81);

ácido (S)-(3-((3-boronobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS82);

ácido (S)-(3-((4-borono-2-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS83);

ácido (S)-(3-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico (DS84);

ácido (S)-(5-((3-borono-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-4-fluorobenzamido)metil)-2-fluorofenil)borónico (DS85);

ácido (S)-(5-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS86);

ácido (S)-(3-((3-borono-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-4-fluorobenzamido)metil)fenil)borónico (DS87);

ácido (S)-(5-((4-borono-2-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS88);

ácido (S)-(5-((4-borono-3-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS89);

ácido (S)-(4-((3-borono-4-fluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS90);

ácido (S)-(4-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS91);

ácido (S)-(4-((3-boronobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS92);

ácido (S)-(4-((4-borono-2-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS93);

ácido (S)-(4-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico (DS94);

ácido (S)-(5-((3-borono-5-bromo-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)benzamido)metil)-2-fluorofenil)borónico (DS95);

ácido (S)-(3-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-bromofenil)borónico (DS96);

ácido (S)-(3-((3-borono-5-bromo-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)benzamido)metil)fenil)borónico (DS97);

ácido (S)-(3-((3-borono-5-bromo-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)benzamido)metil)-5-metoxifenil)borónico (DS98);

ácido (S)-(3-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-bromofenil)borónico (DS99);

ácido (S)-(3-((3-borono-4-fluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-fluorofenil)borónico (DS100);

ácido (S)-(3-((4-borono-3-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-fluorofenil)borónico (DS101);

ácido (S)-(3-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-fluorofenil)borónico (DS102);

ácido (S)-(4-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)-2-fluorofenil)borónico (DS103);

ácido (S)-(4-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)-2,6-difluorofenil)borónico (DS104);

ácido (S)-(3-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)fenil)borónico (DS105);

ácido (S)-(4-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)-3-metoxifenil)borónico (DS106);

(S)-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilo)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS107);

(S)-N-(4-amino-3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-4-oxobutil)-1-hidroxi-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS108);

(S)-N-(6-amino-5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-6-oxohexil)-1-hidroxi-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS109);

ácido (2*S*,4*S*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxílico (DS110);

ácido (2*S*,3*S*)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-carboxamido)-3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanoico (DS111);

ácido (2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxílico (DS112);

N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)etil)glicina (DS113);

N-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)etil)glicina (DS114);

N-(2-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)etil)-*N*-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetil)glicina (DS115);

N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)etil)glicina (DS116);

N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)etil)glicina (DS117);

ácido 3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)benzoico (DS118);

ácido 3,5-bis((1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)metil)benzoico (DS119);

ácido 3,5-bis((2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)metil)benzoico (DS120);

ácido 3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)metil)benzoico (DS121);

ácido 3,5-bis((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)metil)benzoico (DS122);

ácido (*S*)-3-(2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propanamido)propanoico (DS123);

ácido (*S*)-3-(2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)propanamido)propanoico (DS124);

ácido (*S*)-3-(2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)propanamido)propanoico (DS125);

ácido (*S*)-3-(2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)propanamido)propanoico (DS126);

ácido 3-((2*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)propanamido)propanoico (DS127);

ácido (3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)benzoil)glutámico (DS128);

ácido (3,5-bis((1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)metil)benzoil)glutámico (DS129);

ácido (3,5-bis((2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)metil)benzoil)glutámico (DS130);

ácido (3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)metil)benzoil)glutámico (DS131);

ácido (3,5-bis((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)metil)benzoil)glutámico (DS132);

ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS133);

ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS134);

ácido 4-(3,4-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS135);

ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS136);

ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico (DS137);

ácido ((*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS138);

ácido ((*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS139);

ácido ((*S*)-2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS140);

ácido ((*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS141);

ácido ((2*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico (DS142);

ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS143);

ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS144);

ácido (4-(3,4-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS145);

ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS146);

ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico (DS147);

ácido (*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)propanoico (DS149);

ácido (*S*)-2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)propanoico (DS150);

ácido (*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)propanoico (DS151); y

ácido (2*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)propanoico (DS152).

158. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-150 y 156-158, en donde el compuesto se usa como un intermediario en la elaboración de una sustancia farmacológica o un producto terapéutico de un compuesto profiláctico.

159. Un análogo de insulina humano, que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la secuencia de la cadena A comprende:

$X_{aa'}X_{bb'}X_{cc'}X_{dd'}X_{ee'}X_{ff'}X_{gg'}$VEQCC$X_{hh'}X_{ii'}$ICSLYQLENYCN$X_{jj'}X_{kk'}X_{ll'}X_{mm'}X_{nn'}X_{oo'}X_{pp'}$ (sec. con núm. de ident.:24015); y

en donde la secuencia de la cadena B comprende:

(i)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}$K$X_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}$QHLCGSHLVEALYLVC$X_{oo}X_{pp}X_{qq}$GFFYT$X_{rr}$ $X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24016),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, Xtt, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y y W,

(ii)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KPX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}X_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24017),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, Xtt, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y y W, y en donde X_{ee} se selecciona de los residuos de aminoácidos A, E, F, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y y W,

(iii)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24018),

en donde cada uno de $X_{aa'}$, $X_{bb'}$, $X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, X_{tt}, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y, W y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} está presente y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} es G,

(iv)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}QHLCGSHLVEALYLVCX_{oo}X_{pp}X_{qq}GFFYTX_{rr}X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24019),

en donde cada uno de $X_{aa'}$,$X_{bb'}$,$X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, X_{tt}, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los

residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y, W y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} está presente y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} es S, o (v)

$X_{aa}X_{bb}X_{cc}X_{dd}KX_{ee}X_{ff}X_{gg}X_{hh}X_{ii}X_{jj}KX_{kk}X_{ll}X_{mm}X_{nn}$QHLCGSHLVEALYLVC$X_{oo}X_{pp}X_{qq}$GFFYT$X_{rr}$ $X_{ss}X_{tt}X_{uu}X_{vv}X_{ww}$ (sec. con núm. de ident.: 24020),

en donde cada uno de $X_{aa'}$,$X_{bb'}$,$X_{cc'}$, $X_{dd'}$,$X_{ee'}$, $X_{ff'}$, $X_{gg'}$, $X_{hh'}$, $X_{ii'}$, $X_{jj'}$, $X_{kk'}$, $X_{ll'}$, $X_{mm'}$, $X_{nn'}$, $X_{oo'}$, $X_{pp'}$, X_{aa}, X_{bb}, X_{cc}, X_{dd}, X_{ee}, X_{ff}, X_{gg}, X_{hh}, X_{ii}, X_{jj}, X_{kk}, X_{ll}, X_{mm}, X_{nn}, X_{oo}, X_{pp}, X_{qq}, X_{rr}, X_{ss}, Xtt, X_{uu}, X_{vv}, y X_{ww} está independientemente ausente o se selecciona de los residuos de aminoácidos A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, Y, W y al menos dos de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} están presentes y al menos uno de X_{ee},X_{ff},X_{gg},X_{hh},X_{ii},X_{jj} es S y otro es G.

160. La insulina de la modalidad 160, en donde la cadena A comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1 y 3 a 33, y opcionalmente se adjunta en el terminal N y/o en el terminal C por al menos uno seleccionado de KA, KD, KE., KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, LLAVE, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY,

KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE, KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, K QQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY, sec. con núm. de ident. 75 a 24014, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043) y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042); y

en donde la cadena B comprende una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2 y 34 a 74, 24047 y 24048, y está opcionalmente unida al extremo terminal N y/o al extremo terminal C por al menos uno seleccionado de KA, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KL, KN, KP, KQ, KR, KS, KT, KY, KAA, KAD, KAE, KAF, KAG, KAH, KAI, KAL, KAN, KAQ, KAR, KAS, KAT, KAY, KDA, KDD, KDE, KDF, KDG, KDH, KDI, KDL, KDN, KDQ, KDR, KDS, KDT, KDY, KEA, KED, KEE, KEF, KEG, KEH, KEI, KEL, KEN, KEQ, KER, KES, KET, KEY, KFA, KFD, KFE, KFF, KFG, KFH, KFI, KFL, KFN, KFQ, KFR, KFS, KFT, KFY, KGA, KGD, KGE, KGF, KGG, KGH, KGI, KGL, KGN, KGQ, KGR, KGS, KGT, KGY, KHA, KHD, KHE, KHF, KHG, KHH, KHI, KHL, KHN, KHQ, KHR, KHS, KHT, KHY, KIA, KID, KIE, KIF, KIG, KIH, KII, KIL, KIN, KIQ, KIR, KIS, KIT, KIY, KLA, KLD, KLE, KLF, KLG, KLH, KLI, KLL, KLN, KLQ, KLR, KLS, KLT, KLY, KNA, KND, KNE, KNF, KNG, KNH, KNI, KNL, KNN, KNQ, KNR, KNS, KNT, KNY, KPA, KPD, KPE,

KPF, KPG, KPH, KPI, KPL, KPN, KPQ, KPR, KPS, KPT, KPY, KQA, KQD, KQE, KQF, KQG, KQH, KQI, KQL, KQN, KQQ, KQR, KQS, KQT, KQY, KRA, KRD, KRE, KRF, KRG, KRH, KRI, KRL, KRN, KRQ, KRR, KRS, KRT, KRY, KSA, KSD, KSE, KSF, KSG, KSH, KSI, KSL, KSN, KSQ, KSR, KSS, KST, KSY, KTA, KTD, KTE, KTF, KTG, KTH, KTI, KTL, KTN, KTQ, KTR, KTS, KTT, KTY, KYA, KYD, KYE, KYF, KYG, KYH, KYI, KYL, KYN, KYQ, KYR, KYS, KYT, KYY, sec. con núm. de ident.: 75 a 24014, KGSH (sec. con núm. de ident.: 24049), GKGSH (sec. con núm. de ident.: 24050), GKGSKK (sec. con núm. de ident.: 24045), GKKPGKK (sec. con núm. de ident.: 24046), GKGPSK (sec. con núm. de ident.: 24044), GKPSHKP (sec. con núm. de ident.: 24043), y GSHKGSHK (sec. con núm. de ident.: 24042).

161. La insulina de la modalidad 160, en donde no se añaden o eliminan más de 4 residuos de la cadena A y/o la cadena B.

162. La insulina de la modalidad 160, en donde un residuo K está presente en el terminal N de la cadena A y/o la cadena B, y/o en donde no más de tres residuos K están presentes en el terminal N de la cadena A y/o la cadena B, y/o

en donde (i) la tirosina en A14 se reemplaza con ácido glutámico, y/o (ii) la tirosina en B16 se reemplaza con histidina, y/o (iii) la fenilalanina en B25 se reemplaza con una histidina, y/o

en donde de uno a tres residuos seleccionados de los residuos B20, B21, y B22-B29 de la cadena B, el residuo A4 o A8 de la cadena A y los residuos de un polipéptido opcionalmente extendido son residuos de lisina, y/o

en donde solo un residuo de K está presente a una distancia de 10 residuos o menos del terminal N de la cadena B.

163. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 101-150 y 156-159, en donde X1 comprende la insulina de una cualquiera de las reivindicaciones 160-163.

164. La insulina de una cualquiera de las modalidades 160-163, en donde un grupo amino de las cadenas laterales de uno a cuatro residuos de lisina está cada uno independientemente conjugado covalentemente como se describe en la fórmula de la modalidad 102.

165. La insulina de una cualquiera de las modalidades 160-163, en donde la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la fórmula de la modalidad 102,

n'=0 y el terminal C de Z1a se conjuga directamente con el terminal N de la cadena B de la insulina mediante un enlace peptídico;

Z1a comprende al menos un aminoácido seleccionado de K, P, E, G, S, T, A, y R, de tal manera que la secuencia comprende al menos una lisina, al menos una prolina, y al menos un aminoácido seleccionado de H, R, A y T; y

el grupo amino de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a está conjugado covalentemente como se describe en la fórmula.

166. La insulina de una cualquiera de las modalidades 160-163, en donde la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la fórmula de la modalidad 102,

Z1a comprende un polipéptido que comprende la secuencia $(XA_1A_2A_3X)_m$ (sec. con núm. de ident.: 24022), en donde:

A_1, A_2 y A_3 son cada uno independientemente un aminoácido L o D;

m es un número entero en el rango de 1 a 4;

cada X es K o KP; y

el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga covalentemente como se describe en la fórmula.

167. La insulina de una cualquiera de las modalidades 160-163, en donde la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la fórmula de la modalidad 102,

Z1a comprende un polipéptido que comprende una secuencia seleccionada de (XA1X)m(GGGGS)n (sec. con núm. de ident.: 24023), (XA1A2X)m (GGGGS)n (sec. con núm. de ident.: 24024), (XA1A2A3X)m(GGGGS)n (sec. con núm. de ident.: 24025), (XA1X)m(GGGGS)n (XA2X)o (sec. con núm. de ident.: 24026) y (XA1A2X)m(GGGGS)n (XA3A4X)o (sec. con núm. de ident.: 24027), en donde:

A_1, A_2, A_3 y A_4 son cada uno independientemente un aminoácido L o D;

m es un número entero en el rango de 1 a 4;

n es un número entero en el rango de 1 a 4;

o es un número entero en el rango de 1 a 4;

cada X es K o KP; y

el grupo amina épsilon de cada cadena lateral de lisina de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la fórmula.

168. La insulina de una cualquiera de las modalidades 160-163, en donde la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la fórmula de la modalidad 102,

Z1a comprende un polipéptido que comprende la secuencia $(GX)_m$, en donde:

X es KV;

m es un número entero en el rango de 1 a 4, y

el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la fórmula.

169. La insulina de una cualquiera de las modalidades 160-163, en donde la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la fórmula de la modalidad 102,

Z1a comprende un polipéptido que comprende una secuencia seleccionada de: (GXA1KGEA2XT)m(GGSGSSS)n (GXGXA3GSSSGSSSXT)o (sec. con núm. de ident.: 24028), (GXA1ESA2LYL)m (sec. con núm. de ident.: 24029), (TXEX)m(GPGS)n (sec. con núm. de ident.: 24030), (GXESA1VA)m (KA2K)n (sec. con núm. de ident.: 24031), (GXEA1A2)m(GGS)n (TYA3XXT)o (sec. con núm. de ident.:24032) y (TXAXYT)m(TSSS)n (sec. con núm. de ident.: 24033), en donde:

cada X es KV o KP;

A_1, A_2, A_3 son cada uno independientemente un aminoácido L o D;

m es un número entero en el rango de 1 a 4;

n es un número entero en el rango de 1 a 4; y

o es un número entero en el rango de 1 a 4; y

el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la fórmula.

170. La insulina de una cualquiera de las modalidades 160-163, en donde la insulina se conjuga covalentemente como se describe en la fórmula de la modalidad 102,

Z1a comprende un polipéptido que comprende una secuencia seleccionada de (TKPYA1KEVETA2GSGS)m (GGGGS)n (sec. con núm. de ident.: 24034), (YTPLEA1KPYSTSYKPYSEA1L)m(GKPTSLEA2FLVEA2LYTKP)n (sec. con núm. de ident.: 24035), y

(GKEALYLTPLESALYKP)m(TKPLEALYLKPEILSLKPESLA)n(GKPGSSSKPDTSSSGTPKTAAGS)o (sec. con núm. de ident.: 24036), en donde:

A_1 y A_2 son cada uno independientemente un aminoácido L o D;

m es un número entero en el rango de 1 a 4;

n es un número entero en el rango de 1 a 4; y

el grupo amina épsilon de al menos una cadena lateral de lisina en Z1a se conjuga además covalentemente como se describe en la fórmula.

171. La insulina de la modalidad 160, en donde (i) la secuencia de la cadena A y/o B de la insulina está unida al terminal N o al terminal C mediante KX'K, KX' o X'K, en donde X' representa una secuencia continua de 2, 3, 4 o 5 residuos seleccionados del interior de la cadena A silvestre (sec. con núm. de ident.: 1) y la cadena B silvestre (sec. con núm. de ident.: 2), o

(ii) en donde X’ es un polipéptido de hasta 30 residuos con aminoácidos independientemente seleccionados de: K, G, S, E, H, E, N, Q, D, A, P, R y C, y

en donde, en (i) y (ii), cada residuo de K está opcional e independientemente conjugado covalentemente como se describe en la fórmula de la modalidad 102.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos y datos experimentales se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no limitan el alcance de las modalidades de la presente descripción.

Las siguientes abreviaturas tienen las definiciones que se establecen a continuación:

Abreviatura	**Nombre completo**
Acm	grupo s-acetamidometilo
ACN	Acetonitrilo
ARS	Rojo de alizarina S
Boc	terc-butiloxicarbonilo
DCM	Diclorometano
Dde	1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo
DIPEA, DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTDP	2,2,-ditiopiridina
EDC	3-(Etiliminometilenamino)-N,N-dimetilpropan-1-amina
Fmoc	Cloruro de fluorenilmetiloxicarbonilo
GLP-1	Péptido 1 similar al glucagón
HATU	Hexafluorofosfato Azabenzotriazol Tetrametil Uronio
HCl	Ácido clorhídrico
IGF1	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
IPTG	Isopropiltio-β-galactósido
SII	Cuerpos de inclusión
LC-MS	Espectrometría de masas-cromatografía líquida

Abreviatura	Nombre completo
MeOH	Metanol
MIDA	Ácido N-metiliminodiacético
MODY	Diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes
NHS	N-hidroxisuccinimida
Oxima	Cianohidroxiiminoacetato de etilo
RAM	Matriz de amida de pista
PEG	Polietilenglicol
SDS	Dodecilsulfato sódico
tBu	terc-butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TFP	2,3,5,6-tetrafluorofenol
TMB	3,3′,5,5′-tetrametilbencidina
Pfp	pentafluorofenol
$CaCl_2$	Cloruro de calcio
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
$SnCl_2$	Cloruro de estaño

A. Preparación de compuestos aromáticos que contienen boro.

Los compuestos divulgados se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas. Los siguientes esquemas representan los métodos generales que se usan para preparar estos compuestos. Sin embargo, la síntesis de estos compuestos no se limita a estos métodos representativos, ya que también pueden ser preparados a través de diversos otros métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio de la química sintética.

Método A1: Síntesis de diboronatos DS01-DS48:

La resina de clorotritilo (300 mg, 0,45 mmol) se expandió en DCM seco (5 ml) durante 30 minutos. El solvente se eliminó con nitrógeno y se añadió una solución de ácido bromo acético (0,139 g, 1M, 1 ml) en DCM con DIPEA (1M, 0,13 g 1 ml)

inmediata y suavemente durante 1 hora. La mezcla se lavó con DCM y los sitios sin reaccionar se cubrieron con una solución de MeOH al 20 % en una solución de DCM y DIEA (1 M) y se mezclaron durante 1 hora. La resina se lavó con DCM (3 x 5 ml) y luego con DMF (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de ligador de FF-diamina propano-1,3-diamina (0,37 g, 1 M) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 10 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y una solución de ácido 3-borono-5-nitrobenzoico (0,2 M, 0,21 mg, 5 ml) en DMF con N, N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) (0,126 g, 1 M, 1 ml), Oxima (0,5 M, 0,142 g, 2 ml) en DMF y se calentó a 50 °C durante 30 min. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y luego con DCM (3 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido trifluoroacético con triisopropilsilano y agua (95:2,5:2,5, 5 ml) y se mezcló durante 90 minutos. La solución se recogió y se secó al vacío, se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para producir N-(3-(3-borono-5-nitrobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina (DS01) como un polvo blanco (7 mg).

Se siguen procedimientos similares para la síntesis de grupos aromáticos que contienen boro DS02-DS48.

Método A2: Síntesis de diboronatos simétricos con enlazador del terminal C

DS49-DS53

La resina Tentagel-S-NH_2 (250 mg, 0,05 mmol) se expandió en DMF (5 ml) durante 2 horas. La solución se eliminó en una corriente de nitrógeno y se acopló una solución de Boc-Gly-HMBA (0,2 mmol) usando 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 76 mg, 0,2 mmol), y se añadió DIPEA (70 ul) en DMF (2 ml) a la resina y se mezcló a temperatura ambiente durante 45 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de ácido trifluoroacético al 50 % en DCM (5 ml) y se mezcló durante 20 minutos para eliminar el grupo protector Boc. Esta etapa se repitió dos veces. La resina se lavó con DCM (3x5 ml) y DMF (3x5 ml) y se trató con una solución de DIEA al 10 % en DMF (5 ml) durante 10 minutos, el ciclo se repitió dos veces y la resina se lavó con DMF (3x5 ml). Se añadió una solución de ácido 1-(((9*H* fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-((((9*H* fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pirrolidina-2-carboxílico (0,115 g, 0,2 mmol) con 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0,2 mmol), y DIPEA (70 ul) en DMF (2 ml) a la resina y se mezcló durante 45 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y se agregó una solución de piperidina al 20 % en DMF (5 ml x 3) a la resina y se mezcló durante 5 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y una solución de ácido 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxílico (0,078 g, 0,4 mmol) con HATU (0,4 mmol) y se agregó DIPEA (140 ul) en DMF (2 ml) a la resina y se mezcló durante 45 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y luego con DCM (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de NaOH 0,1 M en 1:5 de agua:THF y se mezcló durante 90 minutos. La

solución se filtró y se ajustó el pH ~2 con HCl 1,0 M y se fraccionó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para producir ((2S,4S)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] xaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS49) como un polvo blanco (10 mg).

Se siguen procedimientos similares para la síntesis de grupos aromáticos que contienen boro DS50-DS53.

Método A3: Síntesis de diboronatos con alquilación reductora en amina de cadena lateral DS54-DS63

Se expandió resina de amida de pista (0,05 mmol, 263 mg) en DMF (5 ml) durante 20 minutos. La solución se eliminó en una corriente de nitrógeno y se agregó una solución de piperidina al 20 % en DMF (5 ml) a la resina y se mezcló durante 5 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de ácido *((S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((difenil*(p-tolil)*metil)amino)propanoico (116 mg, 0,2 mmol) con 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (70 ul) en DMF (2 ml) y se mezcló a temperatura ambiente durante 45 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de ácido trifluoroacético al 0,2 % en DCM (5 ml) y se mezcló durante 10 minutos para eliminar el grupo protector Mtt. Esta etapa se repitió dos veces. La resina

se lavó con DCM (3x5 ml) y DMF (3x5 ml) y se trató con una solución de DIEA al 10 % en DMF (5 ml) durante 10 minutos, el ciclo se repitió dos veces y la resina se lavó con DMF (3x5 ml). Se agregó una solución de benzaldehído (0,053 g, 0,5 mol) en ortoformiato de trimetilo (TMOF) (2 ml) a la resina y se mezcló durante 1 hora. La solución se filtró y la resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y ácido acético al 10 % en metanol (2 x 5 ml). La solución de $NaCNBH_3$ (10 equivalentes) en ácido acético al 10 % en metanol se agregó a la resina y se mezcló durante 1 hora, se lavó con DMF (3 x 5 ml). La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF (3x5 ml) para desproteger el Fmoc, se lavó con DMF (3x5 ml) y se acopló con ácido 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo [*c*][1,2]oxaborol-6-carboxílico (0,078 g, 0,4 mmol) mediante el uso de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 152 mg, 0,4 mmol), y DIPEA (140 ul) en DMF (2 ml) durante 45 minutos. Después de la reacción de acoplamiento, la resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y luego con DCM (2 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido trifluoroacético con triisopropilsilano y agua (95:2,5:2,5, 5 ml) y se mezcló durante 90 minutos. La solución se recogió y se secó al vacío, se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para producir (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-N-bencil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida (DS54) como un polvo blanco (7 mg).

Se siguen procedimientos similares para la síntesis de grupos aromáticos que contienen boro DS55-DS63.

Método A4: Síntesis de diboronatos simétricos a base de aminoácidos DS64-DS76, DS109-DS111

Se expandió resina de amida de pista (0,05 mmol, 263 mg) en DMF (5 ml) durante 20 minutos. La solución se eliminó en una corriente de nitrógeno y se agregó una solución de piperidina al 20 % en DMF (5 ml) a la resina y se mezcló durante 5 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de ácido 1-(((9*H* fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-((((9*H* fluoren-9 il)metoxi)carbonil)amino)pirrolidina-2-carboxílico (0,115 g, 0,2 mmol) con 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0,2 mmol) y DIPEA (70 ul) en DMF (2 ml) y se mezcló a 50 °C durante 20 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y se agregó una solución de piperidina al 20 % en DMF (5 ml) a la resina y se mezcló durante 5 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y una solución de ácido 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxílico (0,078 g, 0,4 mmol) con HATU (0,4 mmol) y se agregó DIPEA (140 ul) en DMF (2 ml) a la resina y se mezcló a 50 °C durante 30 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y luego con DCM (3 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido trifluoroacético con triisopropilsilano y agua (95:2,5:2,5, 5 ml) y se mezcló durante 90 minutos. La solución se recogió y se secó al vacío, se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en

agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para producir ácido (3-((2S,4S)-4-(5-borono-2-(metilsulfonil)benzamido)-2-carbamoilpirrolidina-1-carbonil)-4-(metilsulfonil)fenil)borónico (DS64) como un polvo blanco (10 mg).

Se siguen procedimientos similares para la síntesis de grupos aromáticos que contienen boro DS65-DS76. Se puede seguir un procedimiento similar para la síntesis de los sensores de diboronato DS109-DS111 teniendo en cuenta que la resina utilizada es la resina 2-clorotritilo y no la resina de amida de pista.

Método A5: Síntesis de diboronatos asimétricos DS77-DS79

La resina Tentagel-S-NH_2 (250 mg, 0,05 mmol) se expandió en DMF (5 ml) durante 2 horas. La solución se eliminó en una corriente de nitrógeno y se acopló una solución de Boc-Gly-HMBA (0,2 mmol) mediante el uso de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 76 mg, 0,2 mmol), y se agregó DIPEA (70 ul) en DMF (2 ml) a la resina y se mezcló a temperatura ambiente durante 45 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de ácido trifluoroacético al 50 % en DCM (5 ml) y se mezcló durante 20 minutos. Para eliminar el grupo protector Boc. Esta etapa se repitió dos veces. La resina se lavó con DCM (3x5 ml) y DMF (3x5 ml) y se trató con una solución de DIEA al 10 % en DMF (5 ml) durante 10 minutos, el ciclo se repitió dos veces y la resina se lavó con DMF (3x5 ml). Se agregó a la resina una solución de ácido 1-(((9*H* fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-*((terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-2-carboxílico (0,09 g, 0,2 mmol) con 1-

[Bis(dimetilamino)metilen] -1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0,2 mmol) y DIPEA (70 ul) en DMF (2 ml) y se mezcló durante 45 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y se agregó una solución de piperidina al 20 % en DMF (5 ml x 3) a la resina y se mezcló durante 5 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y una solución de ácido 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxílico (0,039 g, 0,2 mmol) con HATU (0,076 g, 0,2 mmol) y se agregó DIPEA (140 ul) en DMF (2 ml) a la resina y se mezcló durante 45 minutos y DCM (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de ácido trifluoroacético al 50 % en DCM (5 ml) y se mezcló durante 20 minutos para eliminar el grupo protector Boc. Esta etapa se repitió dos veces. La resina se lavó con DCM (3x5 ml) y DMF (3x5 ml) y se trató con una solución de DIEA al 10 % en DMF (5 ml) durante 10 minutos, el ciclo se repitió dos veces y la resina se lavó con DMF (3x5 ml). Se agregó a la resina una solución de ácido 5-borono-2-nitrobenzoico (0,042 g, 0,2 mmol) con HATU (0,076 g, 0,2 mmol) y DIPEA (140 ul) en DMF (2 ml) y se mezcló durante 45 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y luego con DCM (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de NaOH 0,1 M en 1:5 de agua:THF y se mezcló durante 90 minutos. La solución se filtró y se ajustó el pH ~2 con HCl 1,0 M y se fraccionó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para producir ((2S,4S)-1-(5-borono-2-nitrobenzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido) pirrolidin-2-carbonil)glicina (DS77) como un polvo blanco (8 mg).

Se siguen procedimientos similares para la síntesis de grupos aromáticos que contienen boro DS78-DS79.

Método A6: Síntesis de diboronatos con alquilación reductora en cadena lateral DS80-DS109

Se expandió resina de amida de pista (0,05 mmol, 263 mg) en DMF (5 ml) durante 20 minutos. La solución se eliminó en una corriente de nitrógeno y se agregó una solución de piperidina al 20 % en DMF (5 ml) a la resina y se mezcló durante 5 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml). Se añadió una solución de N^6-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*2-(*terc*-butoxicarbonil)lisine (93,6 mg, 0,2 mmol) con 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (70 ul) en DMF (2 ml) y se mezcló a temperatura ambiente durante 45 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml). El Fmoc se eliminó con piperidina al 20 % en DMF (2x5 ml) y luego se lavó con DMF adicional (3 x10 ml). Se añadió a la resina una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (123 mg, 0,5 mol) en ortoformiato de trimetilo (TMOF) (2 ml) y se mezcló durante 1 hora. La solución se filtró y la resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y se añadió a la resina una solución de $NaBH_4$ (10 equivalentes) en metanol al 20 % en DMF y se mezcló durante 1 hora, lavado con DMF (3 x 5 ml). La amina reducida se acopló luego con ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (117 mg, 0,4 mmol) mediante el uso de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 152 mg, 0,4 mmol) y DIPEA (140 ul) en DMF (2 ml) durante 45 minutos. Después de la reacción de acoplamiento, la

resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y luego con DCM (2 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido trifluoroacético con triisopropilsilano y agua (95:2,5:2,5, 5 ml) y se mezcló durante 90 minutos. La solución se recogió y se secó al vacío, se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para producir el sensor de diboronato DS80 como un polvo blanco (10 mg). Se siguió un procedimiento similar para la síntesis de los sensores de diboronato DS81-DS109.

Método A7: Síntesis de los sensores diboronados DS139 y DS139A

sobre la síntesis de resina del sensor diboronado:

La resina de 2-clorotritilo **1** (0,30 g, 0,3 mmol) se expandió en DCM seco (5 ml) durante 30 min. El solvente se eliminó con nitrógeno y una solución de ácido (*S*)-4-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-5-(*terc*-butoxi)-5-oxopentanoico **2** (127 mg, 0,3 mmol) en DCM con DIPEA (0,3 ml, 1,7 mmol) se añadió inmediatamente y se mezcló suavemente durante la noche. La mezcla se lavó con DCM y los sitios que no reaccionaron se cubrieron con una solución de MeOH al 20 % en una solución de DCM y DIPEA (1 M) y se mezclaron durante 1 hora para producir **3**. La resina se lavó con DCM (3 x 5 ml) y luego con DMF (3 x 5 ml) y se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml), se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió solución de ácido -2,3-bis((((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propanoico **4** (0,219 g, 0,4 mmol), DIPEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) a la resina y se

calentó a 50 °C durante 30 minutos, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **5**. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml) y se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido 1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxílico **6** (0,192 g, 1 mmol), HATU (0,380 g, 1 mmol) y DIPEA (0,35 ml, 2 mmol) y se calentó a 50 °C durante 30 minutos para obtener **7**. La resina se lavó con DMF (4 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml).

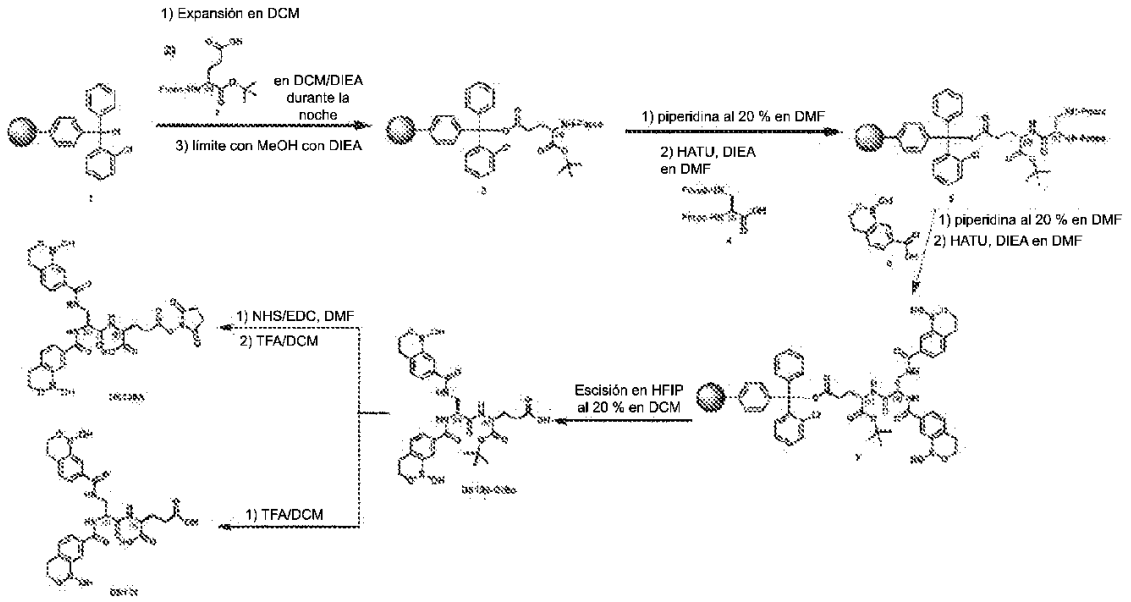
Escisión del sensor diboronado de la resina

El compuesto **7** sobre resina se trató con 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) al 20 % en DCM (7 ml) y se mezcló suavemente durante 1 hora. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió además con DCM (2 x 5 ml) y se evaporó para producir ácido sensor diboronado **DS139-OtBu** que se usó en la siguiente etapa sin purificación. El grupo protector Boc de DS139 se puede eliminar en condiciones acídicas para dar **DS139.**

NHS-activación del sensor diboronado:

El ácido sensor diboronado crudo **DS139-OtBu** se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etil-carbodiimida (EDC) (0,096 g, 0,5 mmol), N-hidroxisuccinimida (NHS) (0,115 g, 1 mmol) y se mezcló suavemente durante la noche. El avance de la reacción se controló por LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con HCl 100 mmol (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y se evaporó al vacío. El grupo protector terc-butilo se eliminó con TFA en DCM (50 %),

se dejó mezclar durante 1 hora, se redujo al vacío y luego se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % ACN en agua con 0,1 % TFA a 60 % ACN en agua con 0,1 % TFA durante 10 minutos y se analizó por LCMS. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para dar **DS139A** como un polvo blanco.



Método 8: Síntesis de los sensores diboronados DS149 y DS149A

La resina de 2-clorotritilo **1** (0,30 g, 0,3 mmol) se expandió en DCM seco (5 ml) durante 30 min. El solvente se eliminó con nitrógeno y una solución de ácido (*S*)-2,3-bis((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propanoico **2** (164 mg, 0,3 mmol) en DCM con DIPEA (0,3 ml, 1,7 mmol) se añadió inmediatamente y se mezcló suavemente durante la noche. La mezcla se lavó con DCM y los sitios que no reaccionaron se cubrieron con una solución de MeOH al 20 % en una solución de DCM y DIPEA (1 M) y

se mezclaron durante 1 hora para producir **3**. La resina se lavó con DCM (3 x 5 ml) y luego con DMF (3 x 5 ml) y se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml), se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido 1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxílico **4** (0,192 g, 1 mmol), HATU (0,380 g, 1 mmol) y DIPEA (0,35 ml, 2 mmol) y se calentó a 50 °C durante 30 minutos para obtener **5**. La resina se lavó con DMF (4 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml).

Escisión del sensor diboronado de la resina

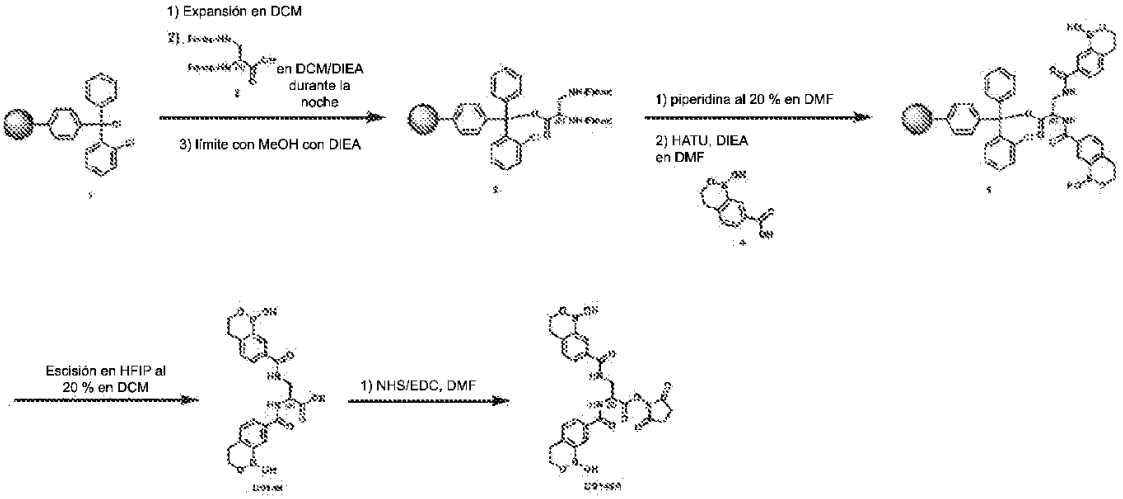
El compuesto **5** sobre resina se trató con 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) al 20 % en DCM (7 ml) y se mezcló suavemente durante 1 hora. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió además con DCM (2 x 5 ml) y se evaporó para producir ácido sensor diboronado **DS149** que se usó en el etapa siguiente sin purificación.

NHS-activación del sensor diboronado:

El ácido sensor diboronado crudo **DS149** se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etil-carbodiimida (EDC) (0,096 g, 0,5 mmol), N-hidroxisuccinimida (NHS) (0,115 g, 1 mmol), y se mezcló suavemente durante la noche. El avance de la reacción se controló por LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con HCl 100 mmol (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío, después se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente

de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos y se analizó por LCMS. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para dar **DS149A** como un polvo blanco.

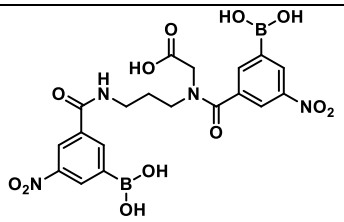
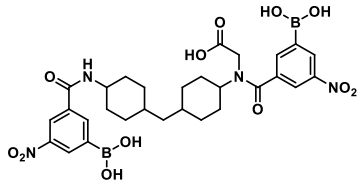
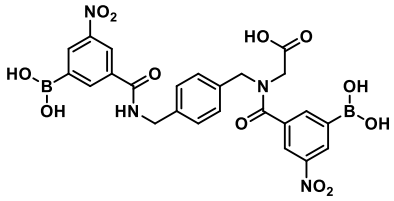
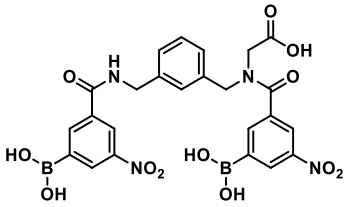
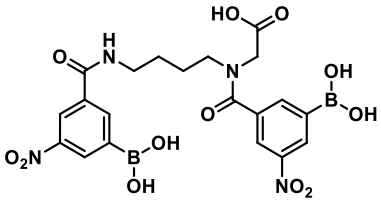
Se pueden seguir procedimientos similares para la síntesis de grupos aromáticos que contienen boro DS118-DS122 y DS148-DS152.

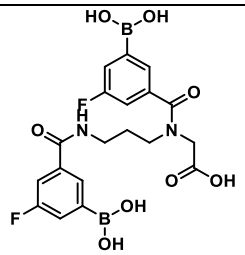
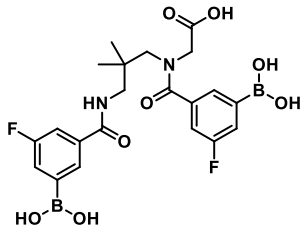
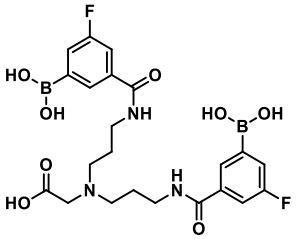
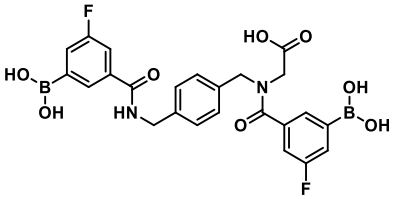
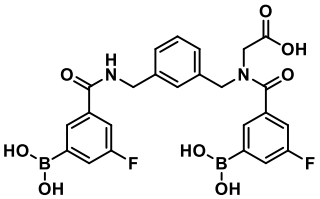


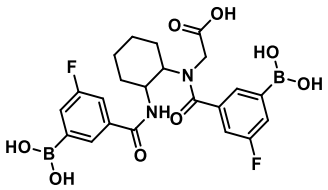
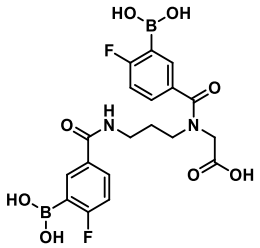
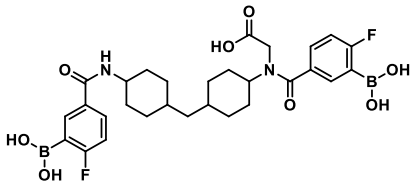
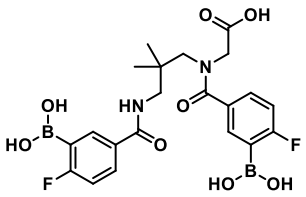
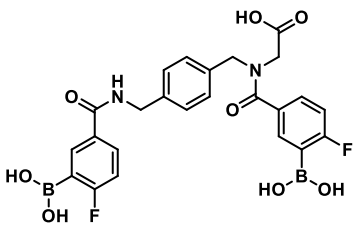
La estructura química y el nombre IUPAC de DS1 a DS109 y DS113 a DS152 se resumen en la Tabla 1 a continuación.

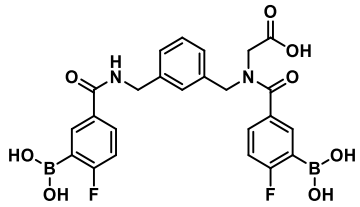
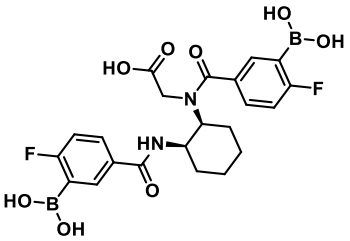
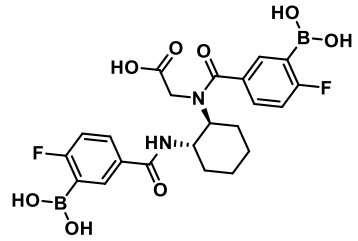
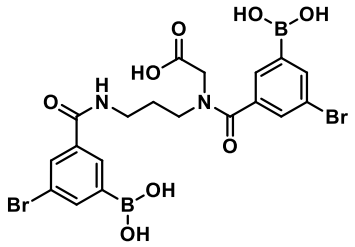
Tabla 1

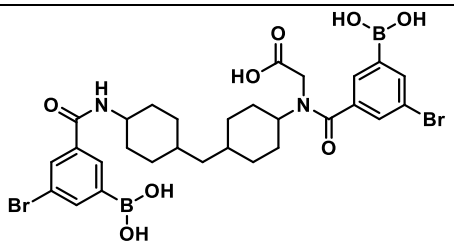
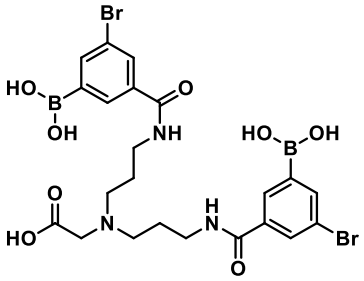
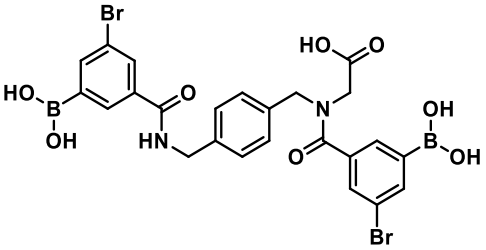
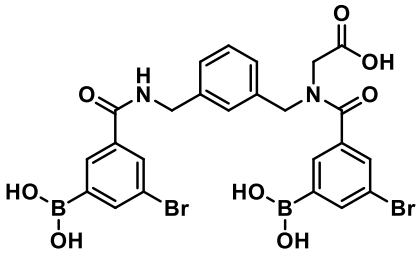
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS01	FF10	F1	

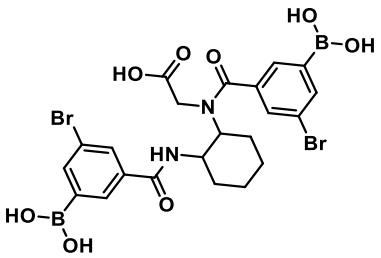
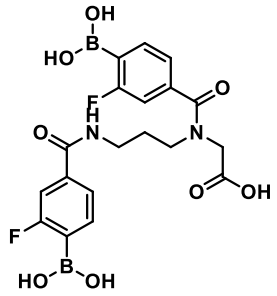
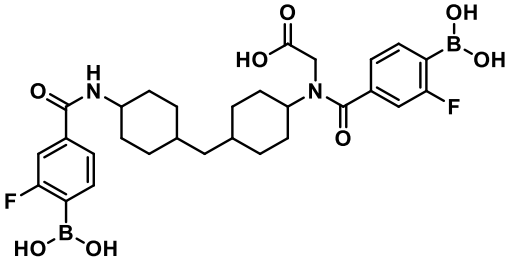
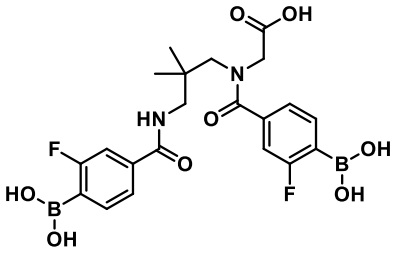
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 N-(3-(3-borono-5-nitrobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina
DS02	**FF217**	**F1**	 N-(4-((4-(3-borono-5-nitrobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina
DS03	**FF8**	**F1**	 N-(4-((3-borono-5-nitrobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina
DS04	**FF14**	**F1**	 N-(3-((3-borono-5-nitrobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina
DS05	**FF10**	**F1**	 N-(4-(3-borono-5-nitrobenzamido)butil)-N-(3-borono-5-nitrobenzoil)glicina
DS06	**FF10**	**F1**	

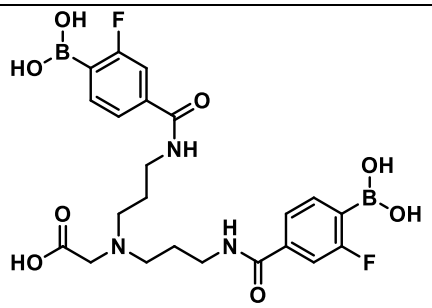
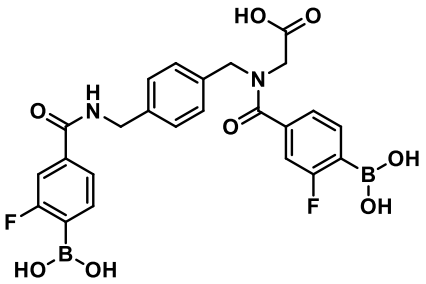
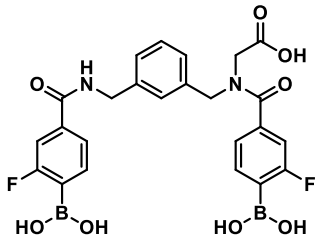
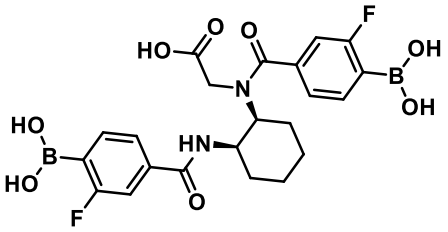
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 N-(3-(3-borono-5-fluorobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina
DS07	**FF213**	**F1**	 N-(3-(3-borono-5-fluorobenzamido)-2,2-dimetilpropil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina
DS08	**FF214**	**F1**	 bis(3-(3-borono-5-fluorobenzamido)propil)glicina
DS09	**FF8**	**F1**	 N-(4-((3-borono-5-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina
DS10	**FF14**	**F**	 N-(3-((3-borono-5-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina

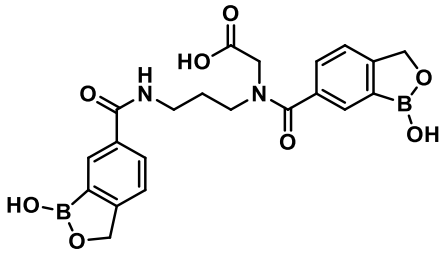
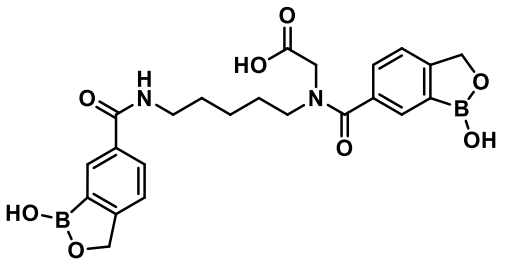
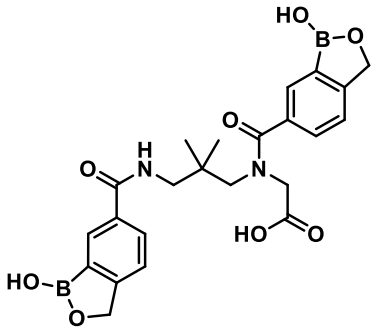
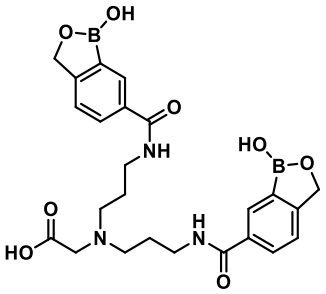
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS11	**FF1**	**F1**	 N-(2-(3-borono-5-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-5-fluorobenzoil)glicina
DS12	**FF10**	**F1**	 N-(3-(3-borono-4-fluorobenzamido)propil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina
DS13	**FF217**	**F1**	 N-(4-((4-(3-borono-4-fluorobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina
DS14	**FF213**	**F1**	 N-(3-(3-borono-4-fluorobenzamido)-2,2-dimetilpropil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina
DS15	**FF8**	**F1**	 N-(4-((3-borono-4-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina

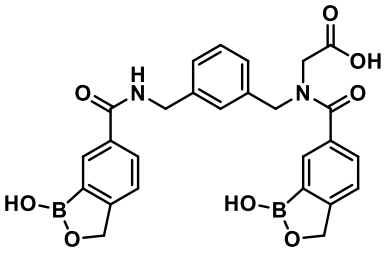
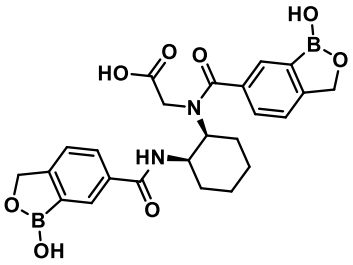
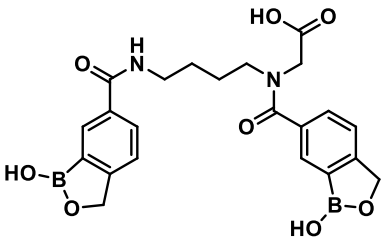
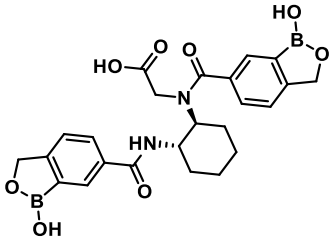
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS16	**FF14**	**F1**	 N-(3-((3-borono-4-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina
DS17	**FF1**	**F1**	 N-((1S,2R)-2-(3-borono-4-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina
DS18	**FF1**	**F1**	 N-((1S,2S)-2-(3-borono-4-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(3-borono-4-fluorobenzoil)glicina
DS19	**FF10**	**F1**	 N-(3-(3-borono-5-bromobenzamido)propil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina
DS20	**FF217**	**F1**	

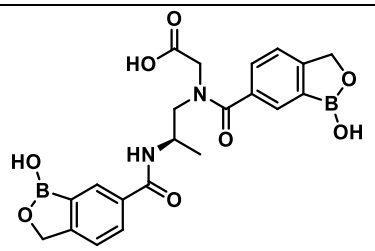
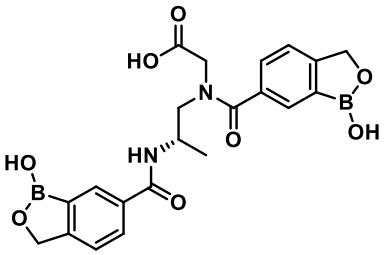
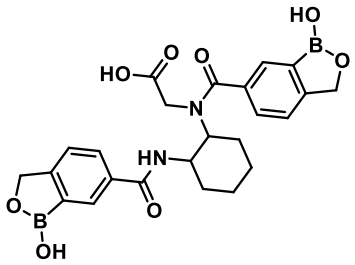
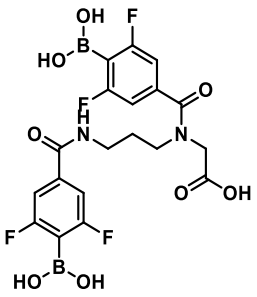
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 N-(4-((4-(3-borono-5-bromobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina
DS21	**FF214**	**F1**	 bis(3-(3-borono-5-bromobenzamido)propil)glicina
DS22	**FF8**	**F1**	 N-(4-((3-borono-5-bromobenzamido)metil)bencil)-N-(3-borono-5-bromobenzoil)glicina
DS23	**FF14**	**F1**	 N-(3-((3-borono-5-bromobenzamido)metil)bencil)-N- (3-borono-5-bromobenzoil)glicina

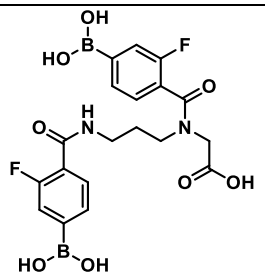
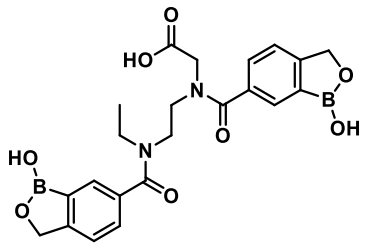
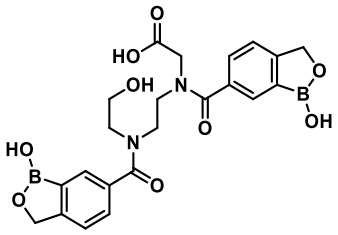
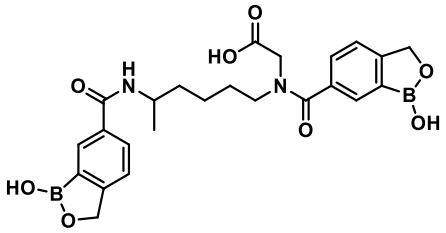
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS24	FF1	F1	 N-(2-(3-borono-5-bromobenzamido)ciclohexil)-N- (3-borono-5-bromobenzoil)glicina
DS25	FF10	F1	 N-(3-(4-borono-3-fluorobenzamido)propil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina
DS26	FF217	F1	 N-(4-((4-(4-borono-3-fluorobenzamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina
DS27	FF213	F1	 N-(3-(4-borono-3-fluorobenzamido)-2,2-dimetilpropil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina
DS28	FF214	F1	

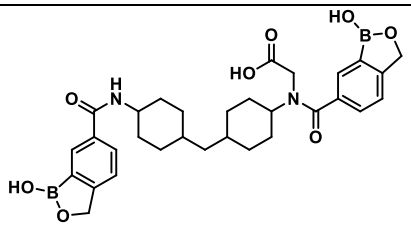
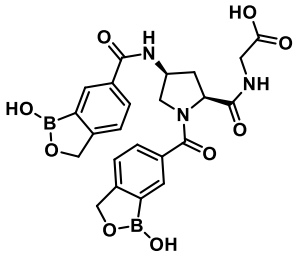
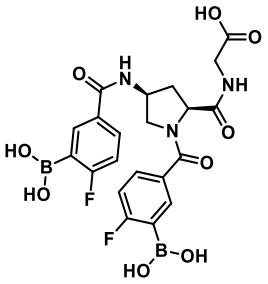
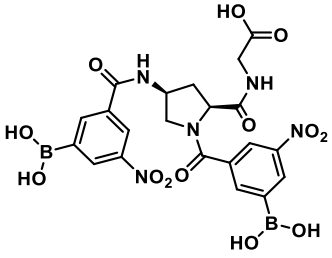
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 bis(3-(4-borono-3-fluorobenzamido)propil)glicina
DS29	**FF8**	**F1**	 N-(4-((4-borono-3-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina
DS30	**FF14**	**F1**	 N-(3-((4-borono-3-fluorobenzamido)metil)bencil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina
DS31	**FF1**	**F1**	 N-((1S,2R)-2-(4-borono-3-fluorobenzamido)ciclohexil)-N-(4-borono-3-fluorobenzoil)glicina
DS32	**FF10**	**F2**	

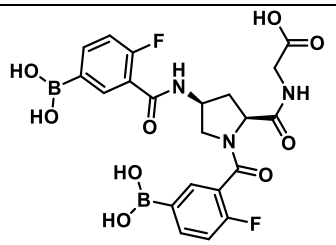
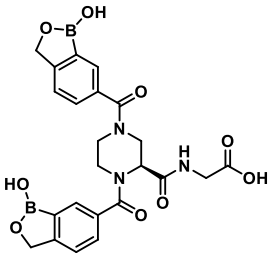
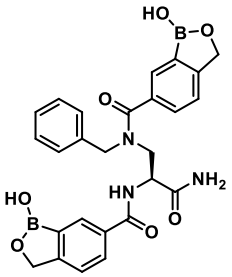
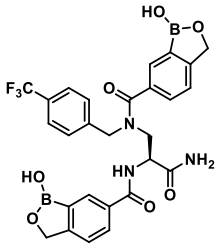
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina
DS33	**FF10**	**F2**	 *N*-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-*N*-(5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2])oxaborol-6-carboxamido)pentil)glicina
DS34	**FF213**	**F2**	 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)-2,2-dimetilpropil)glicina
DS35	**FF214**	**F2**	 bis(3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina
DS36	**FF14**	**F2**	

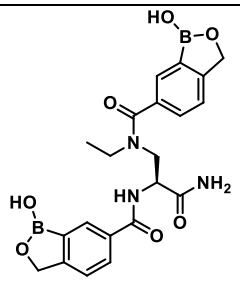
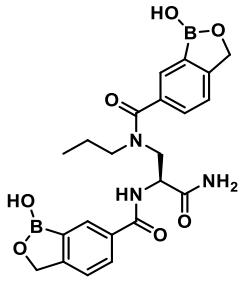
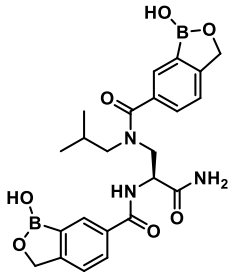
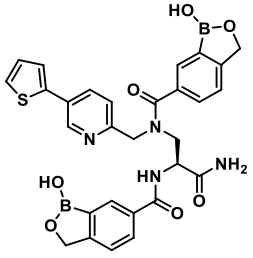
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(3-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]]oxaborol-6-carboxamido)metil)bencil)glicina
DS37	**FF1**	**F2**	 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-((1S,2R)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)glicina
DS38	**FF10**	**F2**	 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)butil)glicina
DS39	**FF1**	**F2**	 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-((1S,2S)-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)glicina
DS40	**FF15**	**F2**	

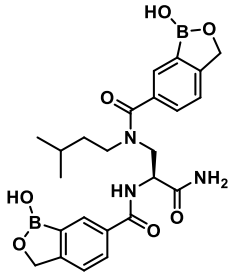
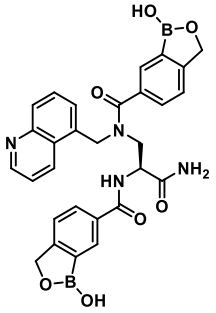
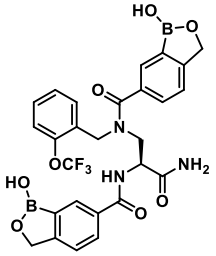
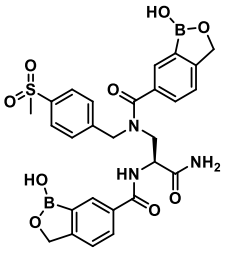
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 (R)-N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina
DS41	**FF15**	**F2**	 (S)-N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propil)glicina
DS42	**FF1**	**F2**	 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)glicina
DS43	**FF10**	**F1**	 N-(3-(4-borono-3,5-difluorobenzamido)propil)-N-(4-borono-3,5-difluorobenzoil)glicina
DS44	**FF10**	**F1**	

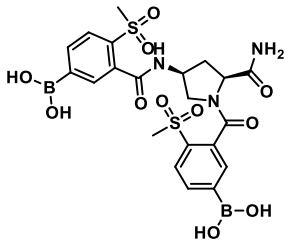
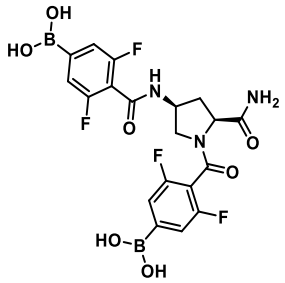
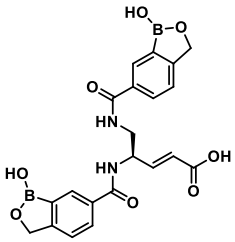
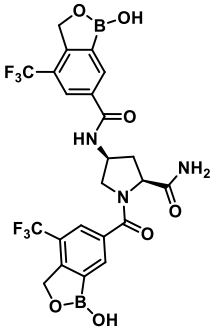
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 N-(3-(4-borono-2-fluorobenzamido)propil)-N-(4-borono-2-fluorobenzoil)glicina
DS45	**FF215**	**F2**	 N-(2-(N-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)etil)-N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)glicina
DS46	**FF215**	**F2**	 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(2-(1-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)etil)glicina
DS47	**FF216**	**F2**	 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2])oxaborol-6-carboxamido)hexil)glicina
DS48	**FF217**	**F2**	

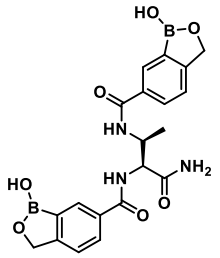
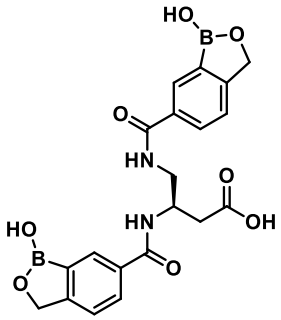
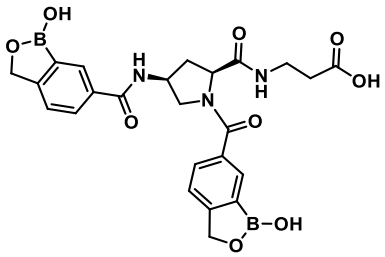
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 N-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-N-(4-((4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)glicina
DS49	**FF12**	**F2**	 ((2S,4S)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carbonil)glicina
DS50	**FF12**	**F1**	 ((2S,4S)-4-(3-borono-4-fluorobenzamido)-1-(3-borono-4-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carbonil)glicina
DS51	**FF12**	**F1**	 ((2S,4S)-4-(3-borono-5-nitrobenzamido)-1-(3-borono-5-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carbonil)glicina
DS52	**FF12**	**F1**	

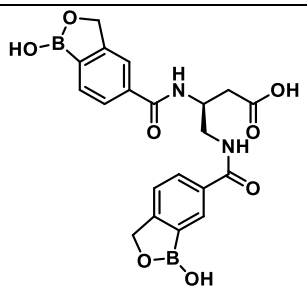
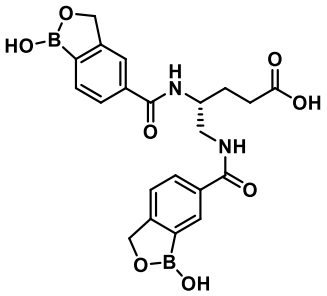
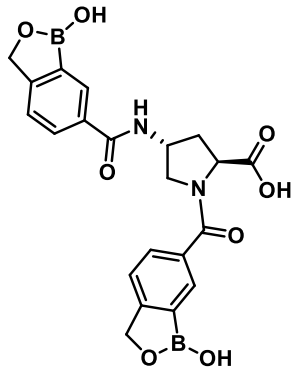
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 ((2S,4S)-4-(5-borono-2-fluorobenzamido)-1-(5-borono-2-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carbonil)glicina
DS53	**FF9**	**F2**	 (S)-(1,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)piperazina-2-carbonil)glicina
DS54	**FF208**	**F2**	 (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-N-bencil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS55	**FF208**	**F2**	 (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS56	**FF208**	**F2**	

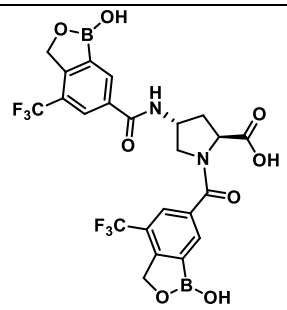
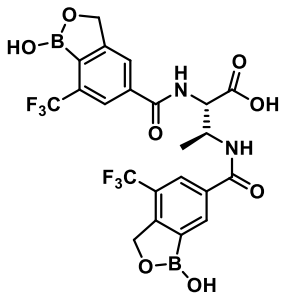
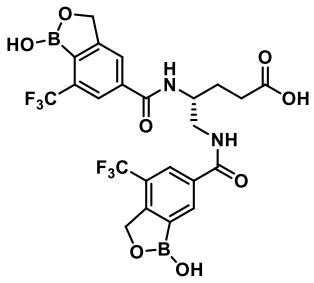
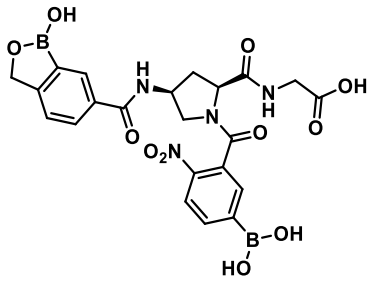
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-N-etil-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS57	**FF208**	**F2**	 (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-propilo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS58	**FF208**	**F2**	 (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-isobutilo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS59	**FF208**	**F2**	 (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-((5-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida

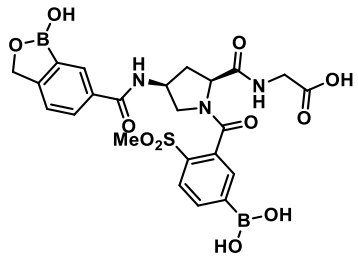
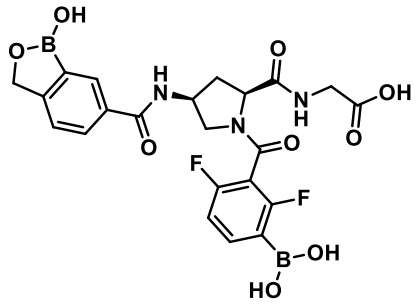
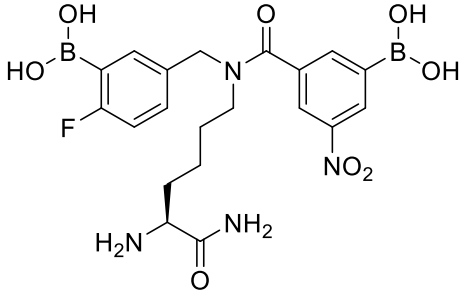
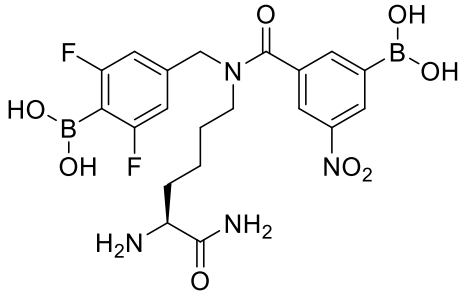
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS60	**FF208**	**F2**	 (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-isopentilo-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS61	**FF208**	**F2**	 (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(quinolin-5-ilmetil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS62	**FF208**	**F2**	 (S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS63	**FF208**	**F2**	

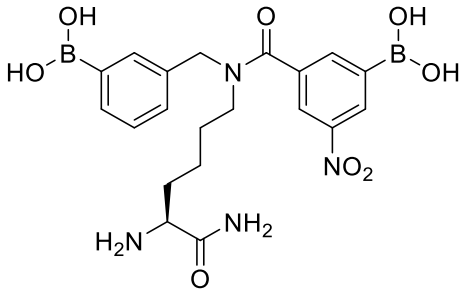
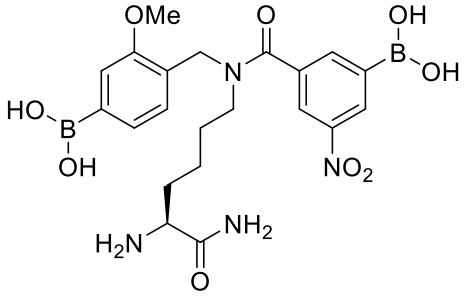
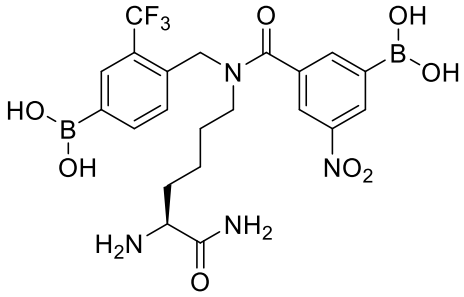
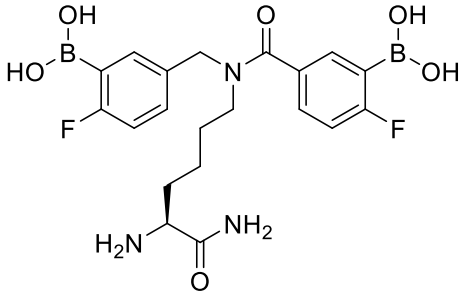
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			(S)-N-(3-amino-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-3-oxopropil)-1-hidroxi-N-(4-(metilsulfonil)bencil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS64	**FF12**	**F1**	 Ácido (3-((2S,4S)-4-(5-borono-2-(metilsulfonil)benzamido)-2-carbamoilpirrolidin-1-carbonil)-4-(metilsulfonil)fenil)borónico
DS65	**FF12**	**F1**	 Ácido (4-(((3S,5S)-1-(4-borono-2,6-difluorobenzoil)-5-carbamoilpirrolidin-3-il)carbamoil)-3,5-difluorofenil)borónico
DS66	**FF220**	**F2**	 Ácido (R,E)-4,5-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pent-2-enoico
DS67	**FF12**	**F2**	

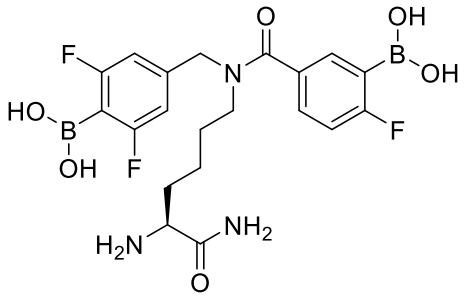
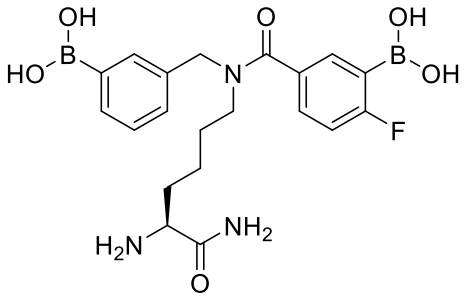
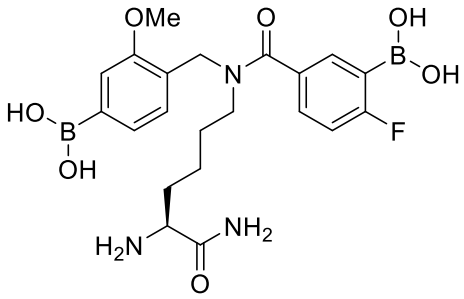
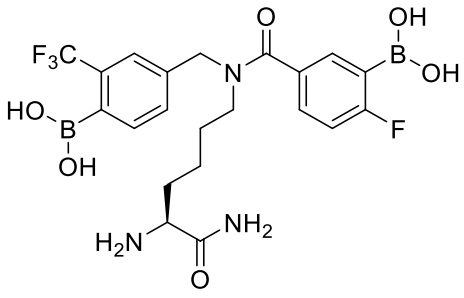
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			(2S,4S)-1-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxamida
DS68	**FF116**	**F2**	 N,N'-((2S,3S)-1-amino-1-oxobutano-2,3-diil)bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida)
DS69	**FF115**	**F2**	 Ácido (R)-3,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanoico
DS70	**FF12**	**F2**	 Ácido 3-((2S,4S)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxamido)propanoico
DS71	**FF115**	**F2**	

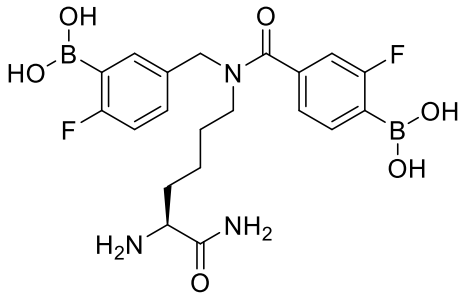
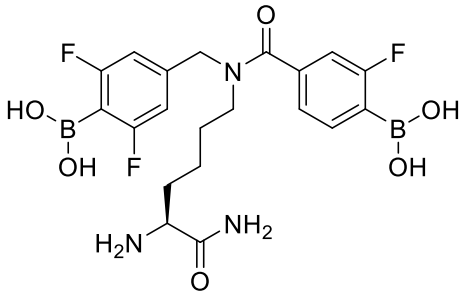
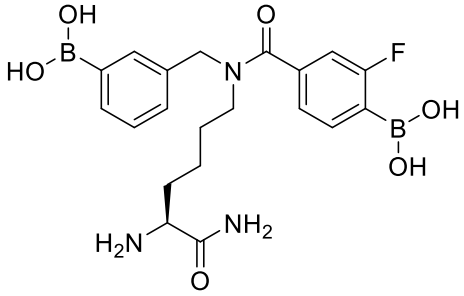
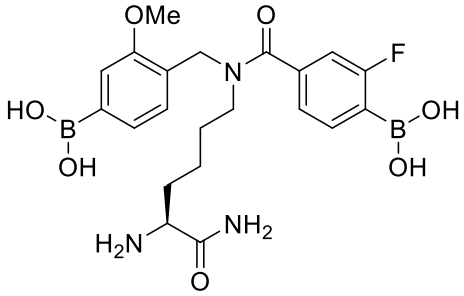
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 Ácido (S)-3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanoico
DS72	**FF114**	**F2**	 Ácido (R)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)-5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pentanoico
DS73	**FF12**	**F2**	 Ácido (2S,4R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxílico
DS74	**FF12**	**F2**	

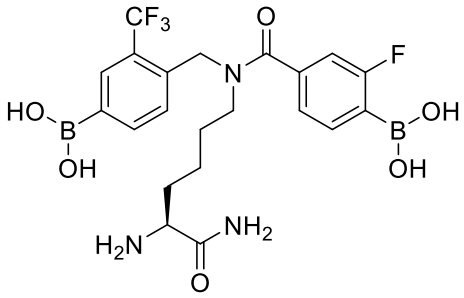
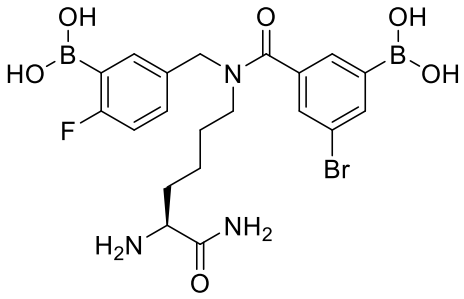
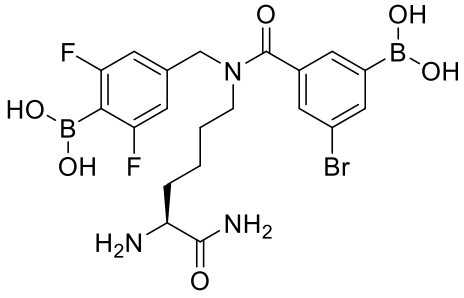
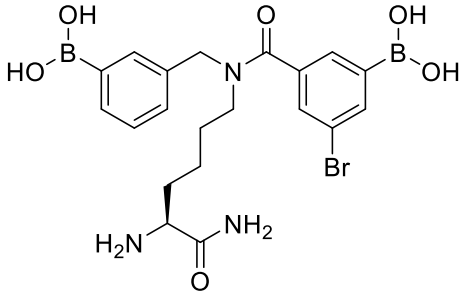
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 Ácido (2S,4R)-1-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-carboxílico
DS75	**FF116**	**F2**	 Ácido (2S,3S)-3-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-2-(1-hidroxi-7-(trifluorometilo)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)butanoico
DS76	**FF114**	**F2**	 Ácido (R)-5-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-4-(1-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-carboxamido)pentanoico
DS77	**FF12**	**F1 y F2**	

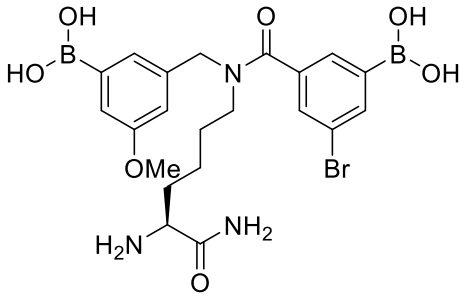
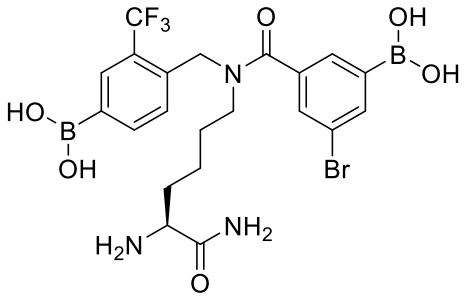
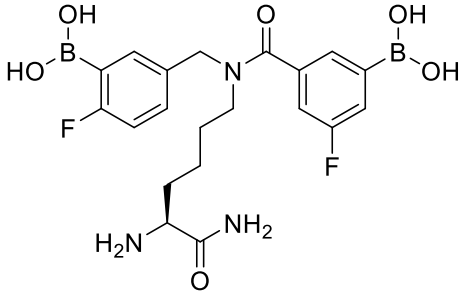
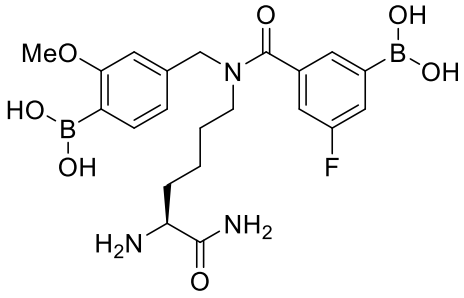
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			((2S,4S)-1-(5-borono-2-nitrobenzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborole-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonilo)glicina
DS78	**FF12**	**F1 y F2**	 ((2S,4S)-1-(5-borono-2-(metilsulfonil)benzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)glicina
DS79	**FF12**	**F1 y F2**	 ((2S,4S)-1-(3-borono-2,6-difluorobenzoil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)glicina
DS80	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((3-borono-4-fluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico
DS81	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico

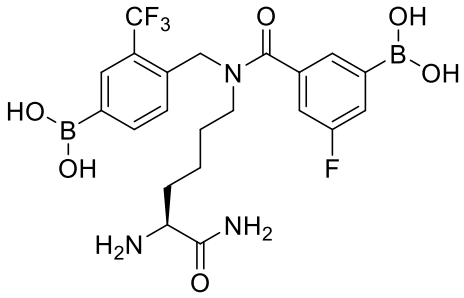
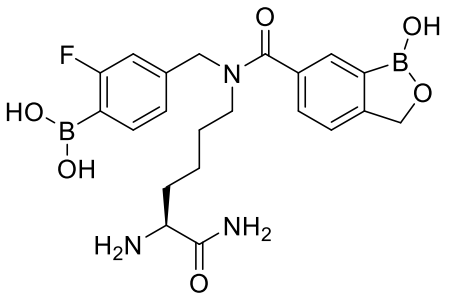
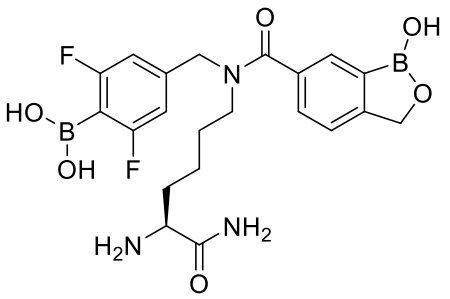
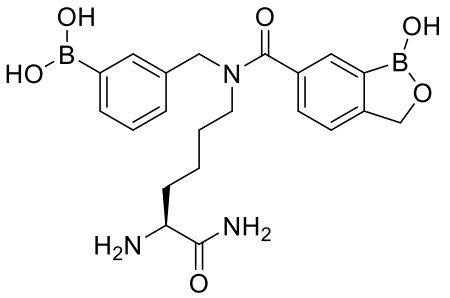
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS82	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((3-boronobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico
DS83	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((4-borono-2-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico
DS84	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-nitrofenil)borónico
DS85	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(5-((3-borono-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-4-fluorobenzamido)metil)-2-fluorofenil)borónico

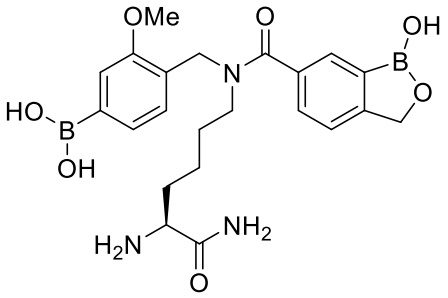
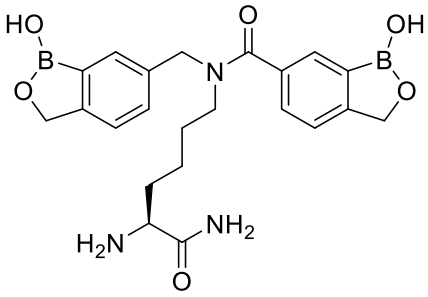
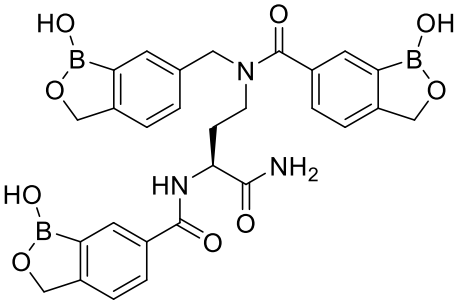
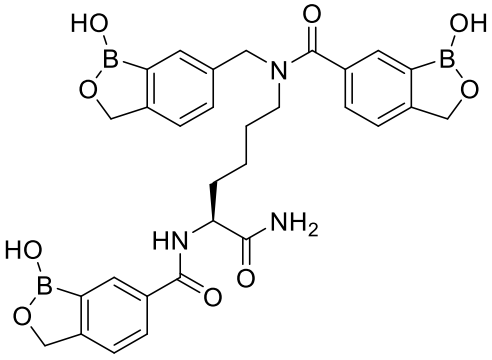
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS86	**FF221**	**F1**	 ácido (S)-(5-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico
DS87	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((3-borono-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-4-fluorobenzamido)metil)fenil)borónico
DS88	**FF221**	**F1**	 ácido (S)-(5-((4-borono-2-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico
DS89	**FF221**	**F1**	 ácido (S)-(5-((4-borono-3-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico

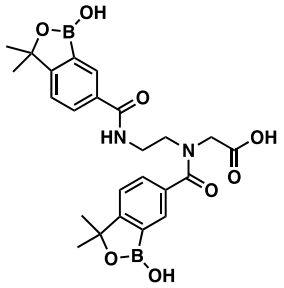
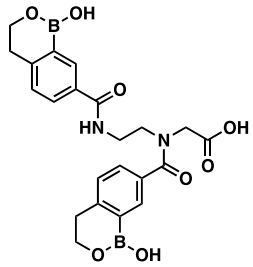
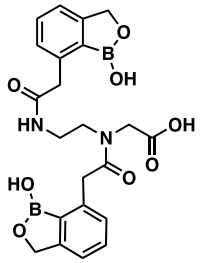
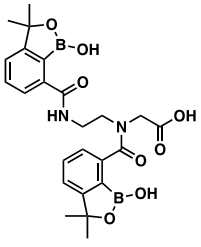
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS90	**FF221**	**F1**	 ácido (S)-(4-((3-borono-4-fluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico
DS91	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(4-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico
DS92	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(4-((3-boronobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico
DS93	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(4-((4-borono-2-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico

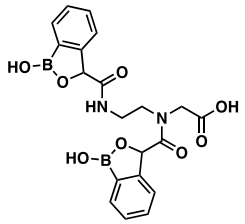
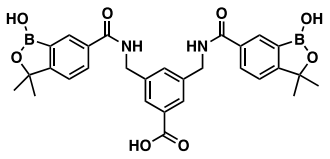
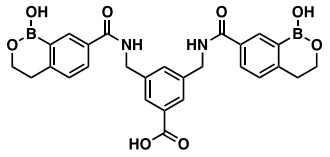
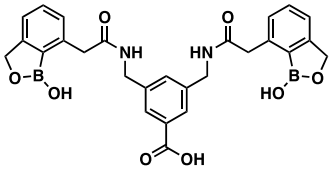
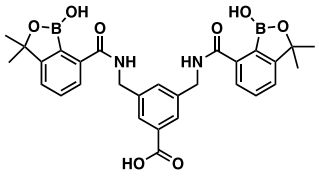
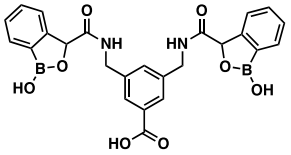
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS94	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(4-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-2-fluorofenil)borónico
DS95	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(5-((3-borono-5-bromo-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)benzamido)metil)-2-fluorofenil)borónico
DS96	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((4-borono-3,5-difluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-bromofenil)borónico
DS97	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((3-borono-5-bromo-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)benzamido)metil)fenil)borónico

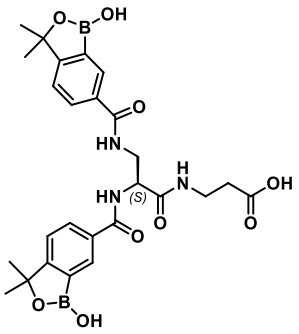
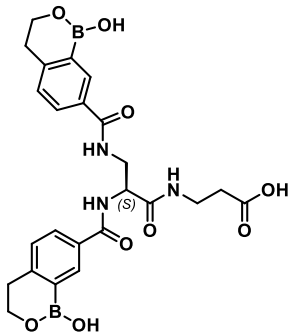
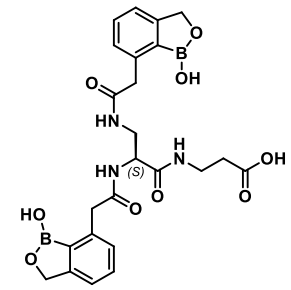
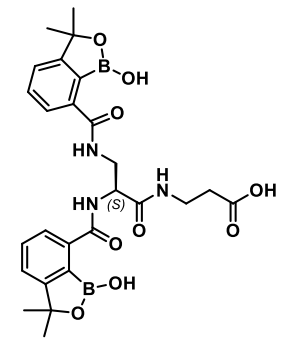
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS98	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((3-borono-5-bromo-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)benzamido)metil)-5-metoxifenil)borónico
DS99	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-bromofenil)borónico
DS100	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((3-borono-4-fluorobencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-fluorofenil)borónico
DS101	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((4-borono-3-metoxibencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-fluorofenil)borónico

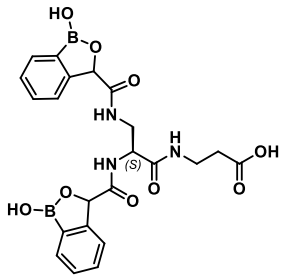
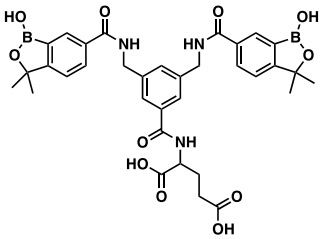
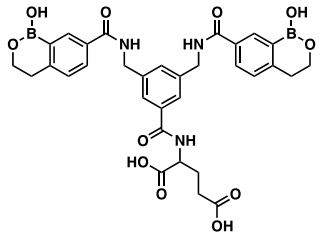
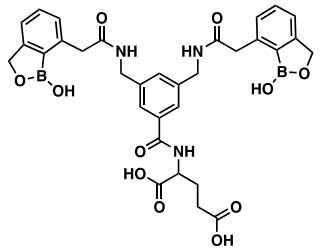
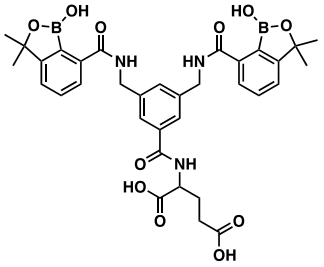
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS102	**FF221**	**F1**	 Ácido (S)-(3-((4-borono-2-(trifluorometil)bencil)(5,6-diamino-6-oxohexil)carbamoil)-5-fluorofenil)borónico
DS103	**FF221**	**F1 y F2**	 Ácido (S)-(4-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)-2-fluorofenil)borónico
DS104	**FF221**	**F1 y F2**	 Ácido (S)-(4-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)-2,6-difluorofenil)borónico
DS105	**FF221**	**F1 y F2**	 Ácido (S)-(3-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)fenil)borónico

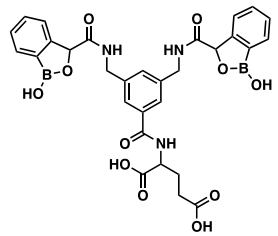
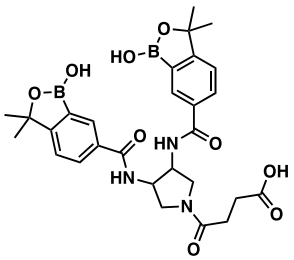
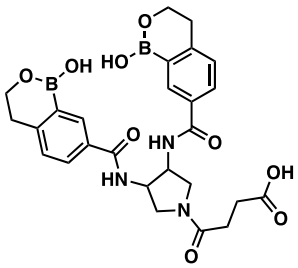
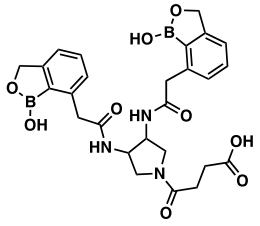
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS106	**FF221**	**F1 y F2**	 Ácido (S)-(4-((N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)-3-metoxifenil)borónico
DS107	**FF221**	**F2**	 (S)-N-(5,6-diamino-6-oxohexil)-1-hidroxi-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilo)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS108	**FF221**	**F2**	 (S)-N-(4-amino-3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-4-oxobutil)-1-hidroxi-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS109	**FF221**	**F2**	

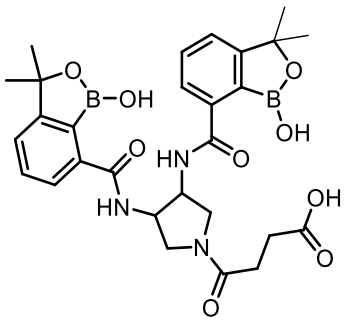
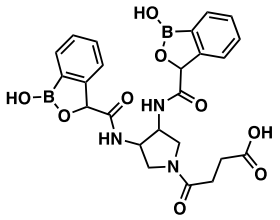
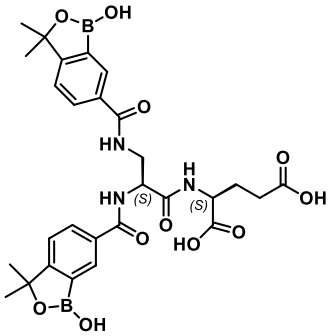
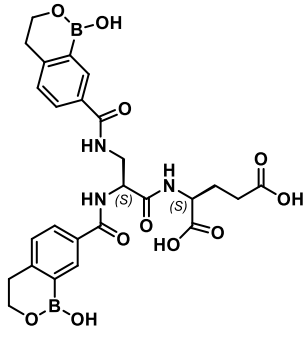
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			(S)-N-(6-amino-5-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-6-oxohexil)-1-hidroxi-N-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metil)-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamida
DS113	**FF225**	**F7**	 *N*-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)etil)glicina
DS114	**FF225**	**F6**	 *N*-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)etil)glicina
DS115	**FF225**	**F2**	 *N*-(2-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)etil)-*N*-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetil)glicina
DS116	**FF225**	**F7**	 *N*-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)etil)glicina

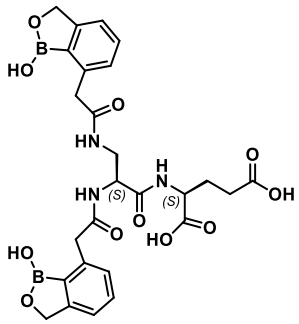
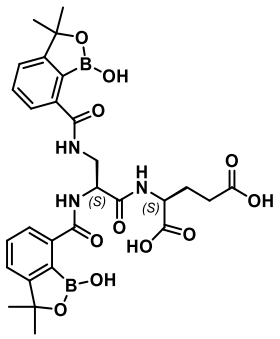
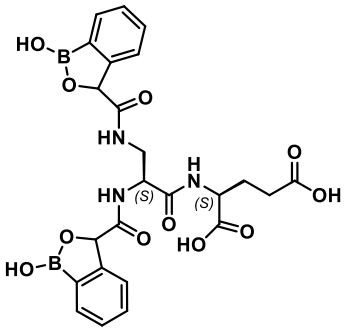
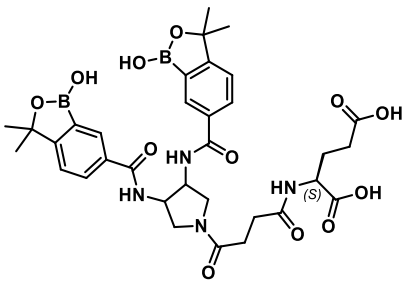
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS117	**FF225**	**F11**	 *N*-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carbonil)-*N*-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)etil)glicina
DS118	**FF226**	**F7**	 ácido 3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)benzoico
DS119	**FF226**	**F6**	 ácido 3,5-bis((1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)metil)benzoico
DS120	**FF226**	**F2**	 ácido 3,5-bis((2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)metil)benzoico
DS121	**FF226**	**F7**	 ácido 3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)metil)benzoico
DS122	**FF226**	**F11**	 ácido 3,5-bis((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)metil)benzoico

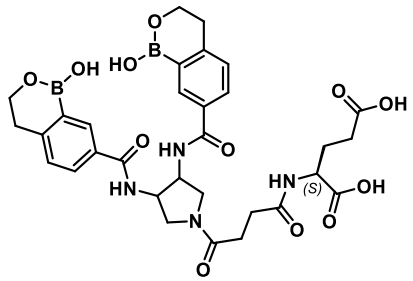
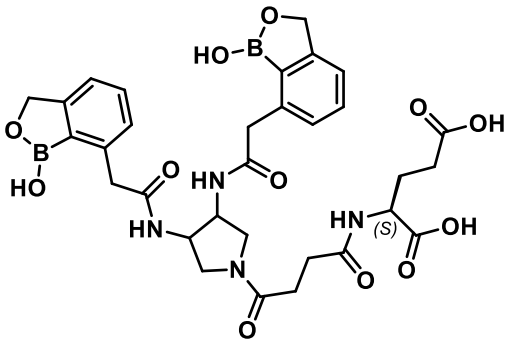
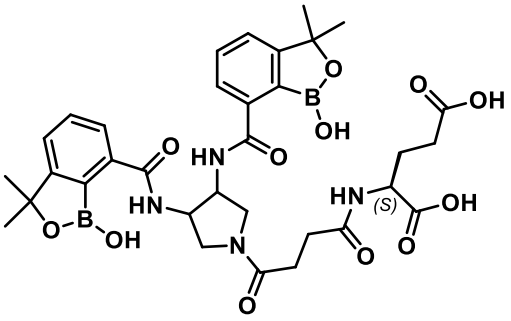
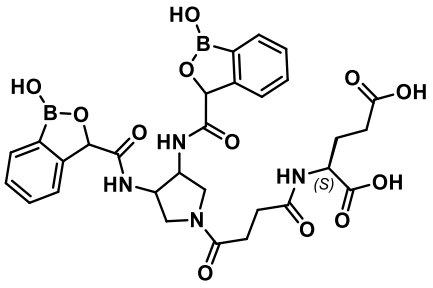
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS123	**FF227**	**F7**	 ácido (*S*)-3-(2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propanamido)propanoico
DS124	**FF227**	**F6**	 ácido (*S*)-3-(2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)propanamido)propanoico
DS125	**FF227**	**F2**	 ácido (*S*)-3-(2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)propanamido)propanoico
DS126	**FF227**	**F7**	 ácido (*S*)-3-(2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)propanamido)propanoico

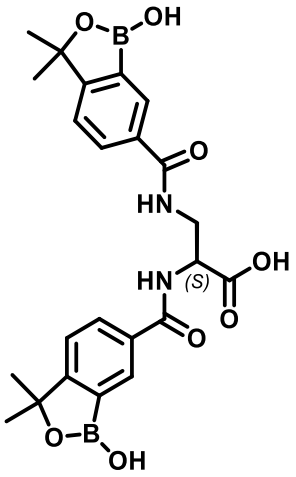
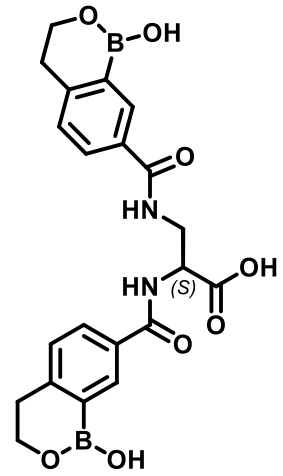
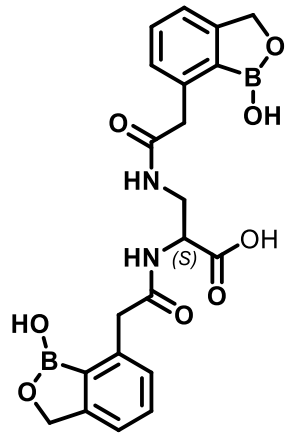
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS127	**FF227**	**F11**	 ácido 3-((2*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido) propanamido)propanoico
DS128	**FF229**	**F7**	 ácido (3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)metil)benzoil)glutámico
DS129	**FF229**	**F6**	 ácido (3,5-bis((1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)metil)benzoil)glutámico
DS130	**FF229**	**F2**	 ácido (3,5-bis((2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)metil)benzoil)glutámico
DS131	**FF229**	**F7**	

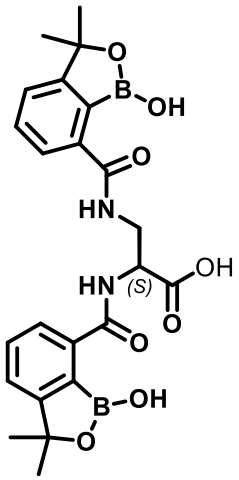
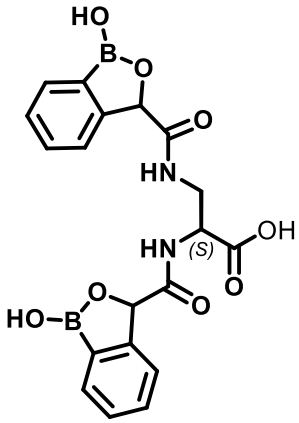
Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			ácido (3,5-bis((1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido) metil)benzoil)glutámico
DS132	**FF229**	**F11**	 ácido (3,5-bis((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)metil)benzoil)glutámico
DS133	**FF228**	**F7**	 ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico
DS134	**FF228**	**F6**	 ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico
DS135	**FF228**	**F2**	 ácido 4-(3,4-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico

Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS136	**FF228**	**F7**	 ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico
DS137	**FF228**	**F11**	 ácido 4-(3,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico
DS138	**FF230**	**F7**	 ácido ((*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico
DS139	**FF230**	**F6**	 ácido ((*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico

Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS140	**FF230**	**F2**	 ácido ((*S*)-2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)propanoil)-*L*-glutámico
DS141	**FF230**	**F7**	 ácido ((*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico
DS142	**FF230**	**F11**	 ácido ((2*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)propanoil)-*L*-glutámico
DS143	**FF231**	**F7**	 ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico

Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
DS144	**FF231**	**F6**	 ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico
DS145	**FF231**	**F2**	 ácido (4-(3,4-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico
DS146	**FF231**	**F7**	 ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico
DS147	**FF231**	**F11**	 ácido (4-(3,4-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoil)-*L*-glutámico
DS148	**FF227**	**F7**	

Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			 ácido (*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)propanoico
DS149	**FF227**	**F6**	 ácido (*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)propanoico
DS150	**FF227**	**F2**	

Compuesto núm.	FF	F	Estructura/Nombre IUPAC
			ácido (*S*)-2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)propanoico
DS151	**FF227**	**F7**	 ácido (*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)propanoico
DS152	**FF227**	**F11**	 ácido (2*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)propanoico

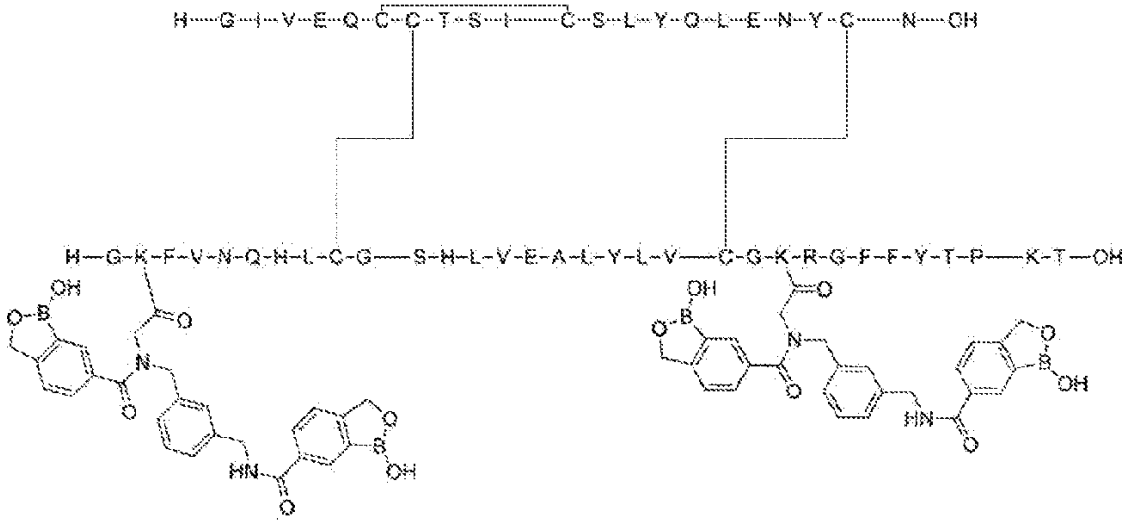
Síntesis de los compuestos de la fórmula I

Se proporcionan protocolos de síntesis ilustrativos que pueden usarse para sintetizar cualquier ejemplo descrito.

Las líneas que conectan los residuos de cisteína son enlaces disulfuro. En aras de la claridad, el H- en el extremo terminal N de las cadenas A y B de la insulina no es

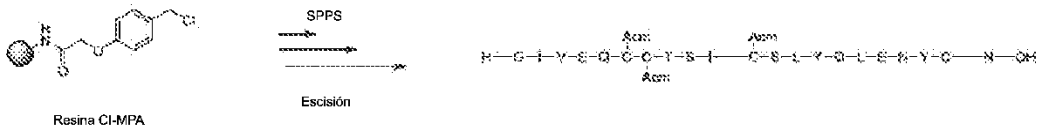
histidina, es el hidrógeno del extremo terminal N. El –OH que se muestra en el extremo terminal C de la cadena A y B es el extremo terminal C de la cadena respectiva.

B. Síntesis de insulinas modificadas



Ejemplo 870

Síntesis de la cadena A:



Secuencia: GIVKQC(Acm)C(Acm)TSIC(Acm)SLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 24065)

La síntesis de la cadena A y la cadena A modificada del Ejemplo 870 se logró mediante una síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) convencional

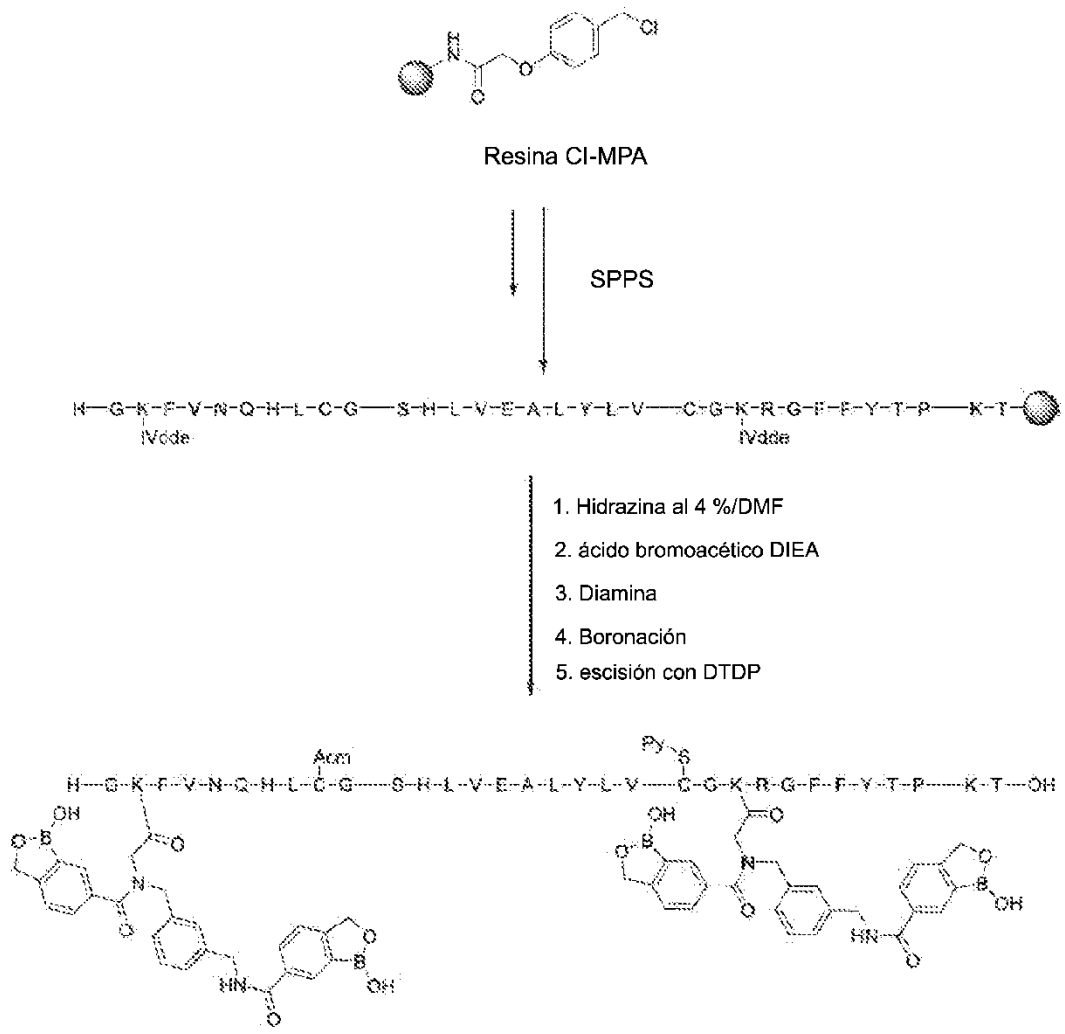
Se expandió resina MPA (0,22 mmol/eq) en una mezcla de DMF:DCM (50:50, v:v). Se agregó una solución de yoduro de potasio con DIPEA (1 M) en DMF al recipiente de reacción junto con Fmoc-Asn(Trt)-OH (0,2 M). El recipiente de reacción se calentó a 75°C. Cada etapa de acoplamiento de aminoácidos implicó i) desprotección con 20 % de piperidina en DMF a 90°C; ii) lavar con DMF; iii) activar y acoplar aminoácidos protegidos con Fmoc con 0,5M N,N'- diisopropilcarbodiimida (DIC, 1 ml), 0,5 M Oxyma, y 0,2M Fmoc-ácido amino en DMF a 90°C; iv) lavar con DMF.

Desprotección y aislamiento global.

El péptido crudo se desprotegió globalmente en TFA:TIPS:H_2O (95:2,5:2,5) y se agitó suavemente durante 2 h. La solución cruda se filtró y el péptido se precipitó en éter frío, se centrifugó y se lavó con más éter frío. El sobrenadante se decantó y el péptido crudo se secó en una suave corriente de nitrógeno gaseoso. El péptido crudo se disolvió en ACN al 20 % en agua y se fraccionó mediante RP-HPLC en una columna C18.

Síntesis de la cadena B:

Secuencia: GKFVNQHLC(Acm)GSHLVEALYLVC(DTDP)GERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 24066)



Síntesis de insulinas de la cadena B modificadas mediante síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS).

Se expandió resina MPA (0,22 mmol/eq) en una mezcla de DMF:DCM (50:50, v:v). Se agregó una solución de yoduro de potasio (125 mM) con DIPEA (1 M) en DMF

al recipiente de reacción junto con Fmoc-Lys(ivDde)-OH (0,2 M). El recipiente de reacción se calentó a 75°C. Cada etapa de acoplamiento de aminoácidos implicó i) desprotección con 20 % de piperidina en DMF a 90°C; ii) lavar con DMF; iii) activar y acoplar aminoácidos protegidos con Fmoc con 0,5 M N,N'- diisopropilcarbodiimida (DIC), 0,5 M Oxyma, y 0,2 M Fmoc-ácido amino en DMF a 90°C; iv) lavar con DMF. Fmoc-Arg(Pbf)-OH se acopló dos veces mediante los métodos descritos anteriormente.

Desprotección de IVdde y adición de diboronatos a la cadena B.

El grupo protector de ivDde en el residuo de lisina se eliminó con 4 % de hidrazina en DMF, luego se lavó con DMF. Se añadió inmediatamente una solución de ácido bromoacético (0,2 M, 2 ml) en DMF con DIC (0,5 M, 2 ml) y se mezcló suavemente durante 4 horas. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml). Se agregó a la resina una solución de 1,3-fenilendimetanamina (1 M) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 10 minutos. La resina se lavó con DMF (3 x 5 ml) y una solución de ácido 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxílico (0,2 M, 5 ml) en DMF con 1 MN, N'-diisopropilcarbodiimida (DIC, 1 M, 1 ml), Oxyma (0,5 M, 2 ml) en DMF y se calentó a 50 °C durante 30 min.

Escisión y adición de DTDP a la cadena B.

El péptido crudo se desprotegió globalmente con 2,2'-ditiopiridina (DTDP) en TFA:TIPS:H_2O (95:2,5:2,5) y se agitó suavemente. La solución cruda se filtró y el péptido se precipitó en éter frío, se centrifugó, se decantó, se lavó con más éter frío y se centrifugó de nuevo. El sobrenadante se decantó y el péptido crudo se secó en una

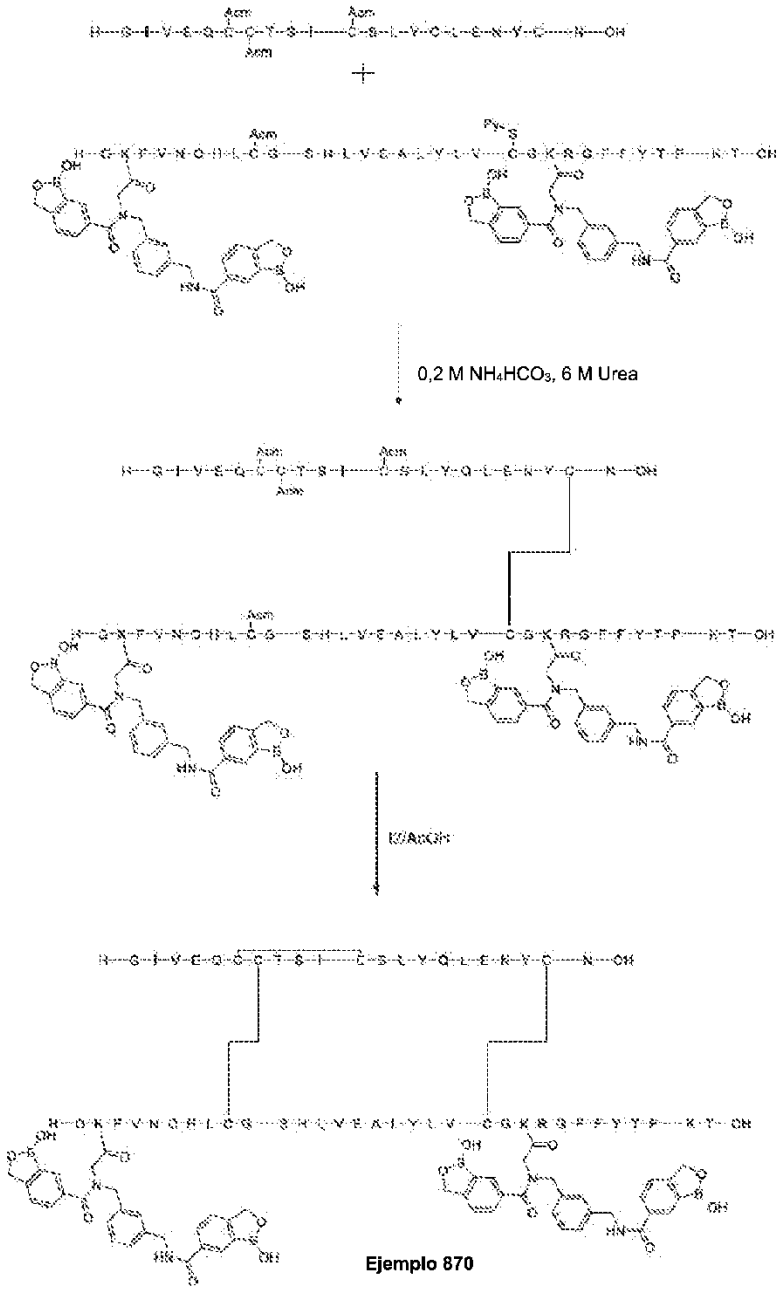
suave corriente de nitrógeno gaseoso. El péptido crudo se disolvió en ACN al 20 % en agua y se fraccionó mediante RP-HPLC en una columna C18.

Combinación de las cadenas A y B de insulina e insulinas modificadas.

Se combinó una cadena de insulina con la cadena B en NH_4HCO_3 0,2 M con urea 6 M y a pH 8. La mezcla se agitó suavemente, se diluyó con agua y se fraccionó mediante RP-HPLC en una columna C18.

Desprotección de grupos protectores Acm y oxidación final.

El intermediario combinado se disolvió en ácido acético glacial y agua y se agitó vigorosamente. Se agregó una solución de yodo en ácido acético glacial (20 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó suavemente. Se agregó directamente a la mezcla de reacción una solución de ácido ascórbico (5 mM). La mezcla se diluyó en ACN al 20 % en agua y se fraccionó mediante RP-HPLC en una columna Higgins C18 para obtener el Ejemplo 870.



Ejemplo 870

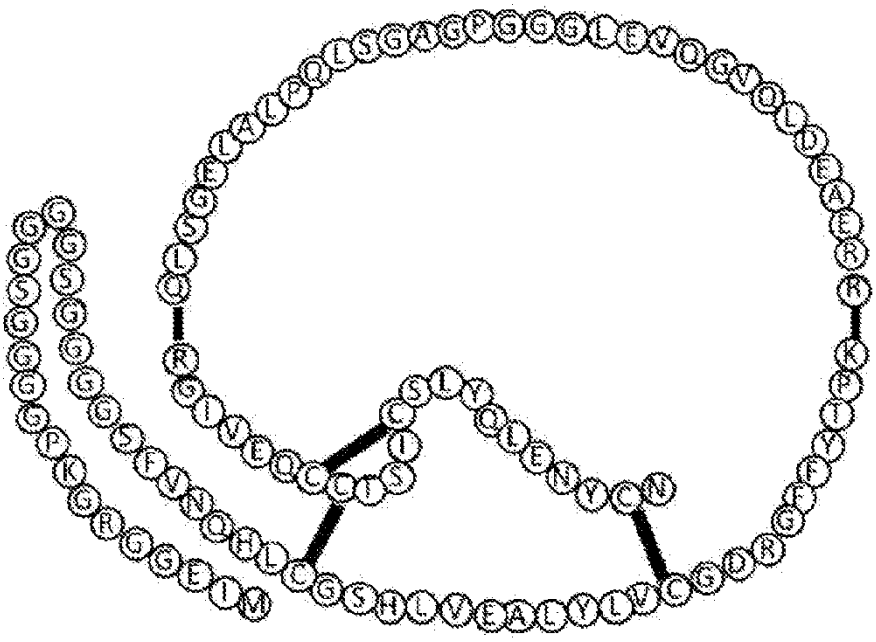
Se pueden seguir procedimientos similares para la síntesis de los Ejemplos 1 a 869 y 871 a 876.

C. Síntesis alternativa de insulinas modificadas

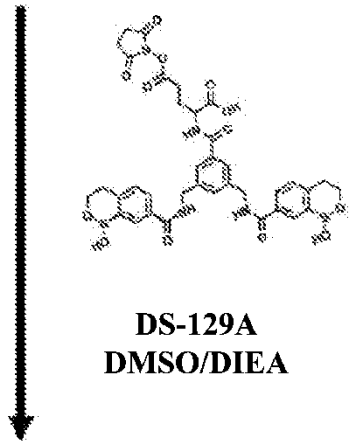
Conjugación del sensor de diboronato con proinsulina

A una solución de proinsulina monocatenaria (20 mg, los aminoácidos en la proinsulina monocatenaria (sec. con núm. de ident.: 24067) se representan en el Esquema **1** a continuación) en DMSO (200 ul) se le añadió ácido 2-(3,5-bis((1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)metil)benzamido)-5-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-5-oxopentanoico (**11**, **DS-129A** 4 mg) en DMSO (50 ul) y diisopropiletilamina (DIPEA, 20 ul). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 40 ul) a la mezcla de reacción para precipitar el conjugado de proinsulina intermedio **(**es decir, "**intermedio de insulina monocatenario**") (sec. con núm. de ident.: 24068). La mezcla de reacción se centrifugó (11000 RPM, 5 min), se decantó y el sobrenadante se volvió a suspender en 100 ul de 50 mM solución de ácido acético (pH 4,5), 100 mM NaCl y ACN al 30 %. La solución se diluyó con 500 ul de agua y luego se añadieron 30 ul de Tris 1 M pH 9 (concentración final 50 mM), 6 ul de $CaCl_2$ 500 mM (concentración final 5 mM). El pH se ajustó con NaOH 0,5 M (5-10 ul) a ~9-9,5 y tripsina (1:500 a 1:2000 masa de tripsina a masa de insulina ~10 ul de 0,2 ug/ml de solución madre) y carboxi peptidasa (CBP, 1:1000 de carboxi peptidasa por masa de insulina). La solución bruta se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. El conjugado crudo de insulina conjugada se precipitó con TFA (~200 ul), se centrifugó, se decantó. Luego, el precipitado bruto se lavó con agua (2x 500 ul), luego se disolvió en DMSO (100-200 ul), se diluyó con ACN al 20 %/agua (5-10 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones se recogieron, se congelaron y se liofilizaron para producir un polvo blanco (5-10 mg) del

Ejemplo 900 (sec. con núm. de ident.: 24069 para la cadena A, sec. con núm. de ident.: 24074 para la cadena B).

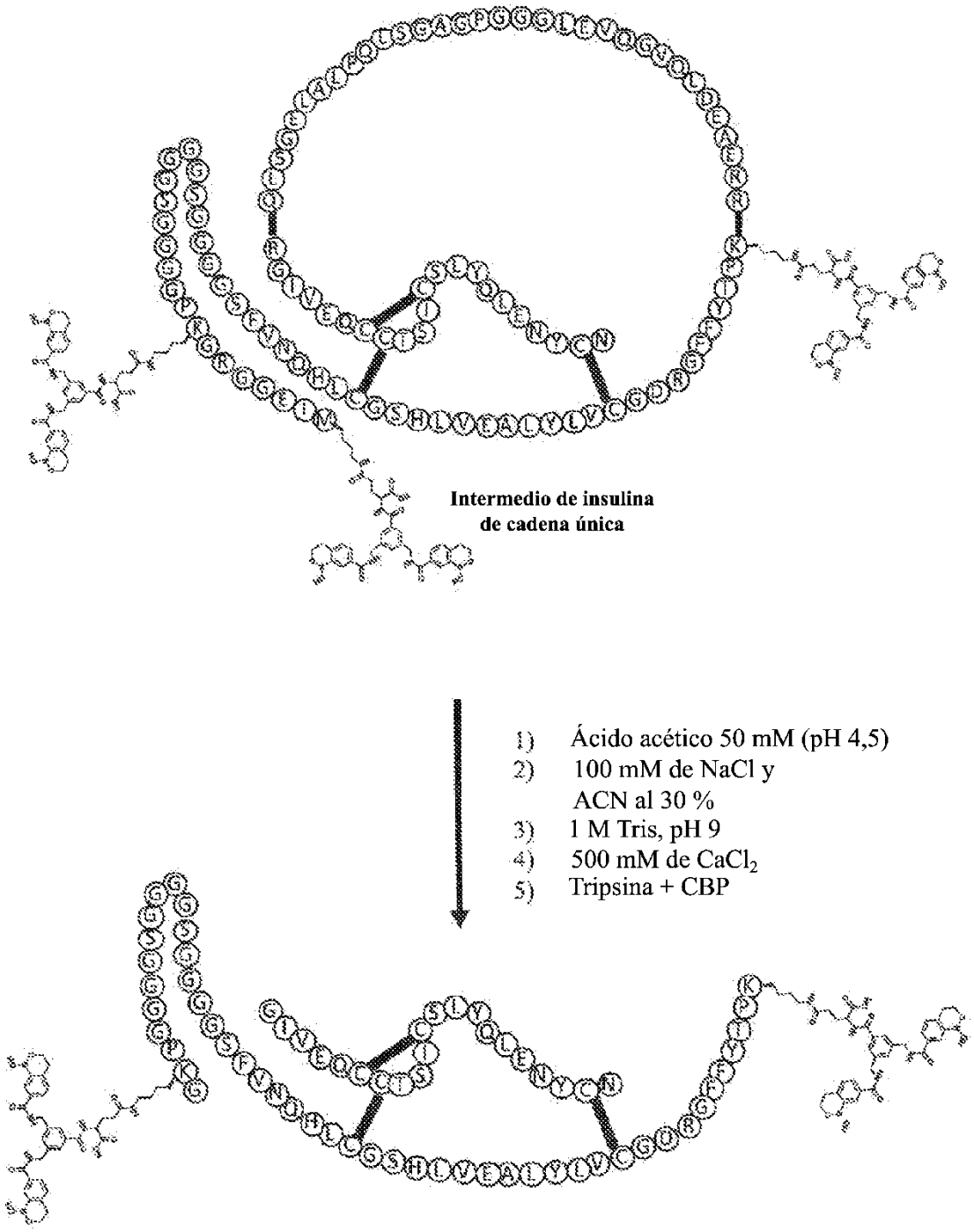


Insulina de cadena única



DS-129A
DMSO/DIEA

5



Ejemplo 900

Se pueden seguir procedimientos similares para la síntesis de los Ejemplos 881 a 915.

D. Evaluación de la actividad de los compuestos en ensayos biológicos

Los compuestos ilustrativos DS01-DS152 se ensayaron con un ensayo de desplazamiento de rojo de alizarina S (ARS). Se evaluaron DS01- DS109 mediante el uso de un ensayo de desplazamiento ARS.

Procedimiento para la determinación de la unión de glucosa, fructosa y lactato (Kd) mediante el ensayo de desplazamiento ARS

La constante de asociación para el evento de unión entre ARS y los compuestos de ejemplo evaluados se determinó mediante métodos estándar en la técnica. Se realizaron titulaciones por triplicado de 10^{-5} M ARS en 0,1 M regulador de fosfato, pH 7,4, en una placa de 96 pocillos frente a diluciones en serie de compuestos de ejemplo, que varía en una concentración de 0-0,1 M a 25 °C. La solución del compuesto-ARS de ejemplo se incubó durante 5-45 minutos a 25 °C y se midió la intensidad de la fluorescencia usando una longitud de onda de excitación de 468 nm y una longitud de onda de emisión de 585 nm. Los cambios de intensidad se representaron frente a la concentración del compuesto de ejemplo y los datos de intensidad se ajustaron para producir una constante de asociación para la unión de ARS.

La constante de asociación para la unión entre un compuesto de azúcar diana (por ejemplo, glucosa) y los grupos aromáticos que contienen boro ensayados se determinó mediante el desplazamiento de ARS unido a los compuestos de ejemplo. Se valoraron pocillos por triplicado de ARS 10^{-5} M y compuestos de ejemplo 0,1 M en amortiguador de fosfato 0,1 M, pH 7,4, en una placa de 96 pocillos frente a diluciones

en serie del compuesto de azúcar diana, con una concentración de 0 a 2,0 M a 25 °C. La solución de boro-ARS-carbohidrato se incubó durante 30-60 minutos a 25 °C y se midió la intensidad de cada pocillo en un lector de placas a una longitud de onda de excitación de 468 nm y una longitud de onda de emisión de 585 nm.

Los cambios en la intensidad se trazaron frente a la concentración del compuesto de azúcar diana, y los datos se ajustaron a una ecuación de competencia de un sitio:

$$y = min(y) + (max(y) - min(y))/(1 + 10^{x - logEC50})$$

para producir una constante de asociación para el evento de unión entre el compuesto de boro y el compuesto de azúcar diana.

Las constantes de unión de los compuestos DS, tales como DS01-DS152, a glucosa, fructosa, y/o lactato pueden evaluarse y calcularse. Las constantes de unión de DS01-DS109 a glucosa, fructosa y/o lactato se probaron y se calcularon, excepto que DS76 no se probó para la unión de glucosa, DS57 y DS75 no se probaron para la unión de fructosa o lactato. Los compuestos probados tenían valores de Kd que variaban de ~0,8 mM a ~486 mM para glucosa, ~0,9 mM a ~52 mM para fructosa y ~24 a ~425 mM para lactato. Algunos compuestos de DS ilustrativos descritos en la presente tienen afinidad de unión a la glucosa con un valor de Kd que varía de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 5 mm. Algunos compuestos de DS ilustrativos descritos en la presente tienen afinidad de unión a la glucosa con un valor de Kd que varía de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2,5 mm.

Demostración *in vitro* de la actividad para los compuestos de la Fórmula I

Las células CHO que expresan constitutivamente la isoforma β del receptor de insulina humana se sembraron en una microplaca de cultivo tisular de 96 pocillos a 35.000 células/pocillo y se cultivaron durante la noche en medio RPMI suplementado con glutamina y suero bovino fetal al 10 % (medio de crecimiento). A la mañana siguiente, el medio de cultivo se reemplazó por medio de crecimiento fresco.

Se preparó una microplaca separada con una dilución en serie gradual de insulina sensible a la glucosa en medio DMEM, sin glucosa, sin rojo de fenol, con albúmina sérica al 4 % p/v; se prepararon pocillos de compuestos de la Fórmula I diluidos en serie por triplicado con una concentración de glucosa "alta" y "baja" apropiada para determinar el cambio en la potencia de los compuestos de la Fórmula I a diversos niveles potenciales de glucosa en sangre.

El medio de crecimiento de las células se reemplazó luego con medio DMEM, sin glucosa, sin rojo de fenol durante 5 minutos. El medio se aspiró y se reemplazó con el contenido de la placa preparada (medio de adición) durante 10 minutos. El medio de adición se aspiró y las células se fijaron con formalina amortiguada neutra al 10 % durante 10 minutos. Se aspiró la formalina amortiguada neutra y la microplaca se lavó rigurosamente con PBS, pH 7,4. A continuación, la microplaca se bloqueó con PBS, pH 7,4 complementado con suero bovino fetal al 10 % v/v y Triton X-100 al 0,1 % durante 30 minutos. A continuación, la placa se tiñó a 4 °C durante la noche con FBS al 5 % en PBS + 1:680 v:v de anticuerpo Rb α-fosfo-Y1150/Y1151 IR *(Cell Signaling Technologies N.º 3024).* Después de lavados rigurosos con PBS, pH 7,4, la microplaca

se incubó a 37 °C en FBS al 5 % en PBS + 1:1000 de 2º Ab, HRP α-Rabbit *(Cell Signaling Technologies, N.° 7074)* durante 100 minutos. La placa se lavó rigurosamente con PBS, pH 7,4, y la lectura colorimétrica se desarrolló durante 15 minutos a 37 °C usando sustrato TMB. Se detuvo el desarrollo del color con la adición de ácido clorhídrico 0,1 M y se midió la absorbancia a 450 nm. Los valores de absorbancia por triplicado se trazaron en GraphPad Prism y se analizaron mediante una regresión logística de cuatro parámetros para generar curvas de respuesta a la dosis, y se compararon las EC50 de las curvas de respuesta a la dosis para evaluar la cantidad de veces de activación de los compuestos de ejemplo de la Fórmula I de baja a alta concentración de glucosa.

Los Ejemplos 25A, 28A, 315, 318, 320, 565, 590, 606, 611, y 803 - 880 tenían una fosforilación de receptor de insular (Fosforilación IR) (cambio de veces) que variaba de ≥ 1,2 a 45. Algunos ejemplos descritos en la presente tienen una fosforilación del receptor de insulina (Fosforilación IR) (cambio de veces) que variaba de ≥1,2 a 10. Por ejemplo, los Ejemplos 25 A y 28A descritos en la presente tienen una fosforilación del receptor de insulina (Fosforilación IR) (cambio de pliegue) que varía de ≥ 2 a 8, tal como de 2,5 a 6, o 2,8 a 4.

Demostración *in vivo* de actividad para los compuestos de la Fórmula I

Se indujo diabetes en ratones B6 de 12 semanas de edad mediante el tratamiento con estreptozocina (STZ). Tres semanas después del tratamiento final con STZ, se tomaron muestras de glucosa en sangre de los ratones de la vena lateral de la cola para confirmar la diabetes. Los ratones con glucosa en sangre >200 mg/dl se

consideraron diabéticos y se mantuvieron en ayunas durante 1-6 horas antes de la inyección. Se inyectó insulina humana y un compuesto de la Fórmula I en solución salina amortiguada con fosfato estéril, pH 7,4, ya sea por vía subcutánea a través de la nuca o por vía intraperitoneal, dependiendo del experimento. Se tomaron muestras de glucosa en sangre con un glucómetro a través de la vena lateral de la cola a intervalos de 15 minutos. Después de una hora de estabilización inicial de los niveles de glucosa en sangre después de la inyección de insulina, los ratones se expusieron a una inyección intraperitoneal de glucosa (*p. ej.,* 2 g/kg, 4 g/kg o 6 g/kg; la dosis real depende del ejemplo y experimento) en solución salina regulada con fosfato estéril. El compuesto de ejemplo se activó para reducir la glucosa en sangre tras la introducción de un bolo de glucosa, mientras que la insulina humana no se activó de una manera dependiente de la glucosa.

El experimento anterior mostró una respuesta de actividad preferencial *in vivo* de un compuesto de ejemplo de la divulgación a la glucosa.

Los ratones tratados con estreptozotocina (55 mg/kg, 5 días) se someten a un cateterismo quirúrgico de una arteria carótida y una vena yugular para muestras de sangre e infusiones. Después de un período de recuperación de 3-4 días, los ratones se colocan en una cámara experimental, se conectan a las líneas de muestreo/infusión y se dejan en ayunas brevemente. La somatostatina (5 mg/kg/min) se infunde continuamente durante todo el estudio. En el tiempo 0 min, se infunde insulina humana biosintética (BHI) o un compuesto de la Fórmula I a 4 mU/kg/ min y se infunde glucosa a velocidades variables para lograr el estado estacionario (“pinzado”) a niveles glucémicos predeterminados. La glucosa en sangre (BG) se fija en ventanas de

concentración de glucosa en sangre que aumenta gradualmente. La velocidad de infusión de glucosa en estado estacionario (GIR) se mide para cada aumento escalonado de la glucosa en sangre fijada y se representa gráficamente para evaluar el aumento de la GIR en función del aumento de la glucosa en sangre. A medida que aumenta la BG, los compuestos de la Fórmula I requieren una GIR mayor para mantener la BG sujetada que el BHI, lo que demuestra un aumento sensible a la glucosa en la acción reductora de la glucosa del compuesto con concentraciones aumentadas de BG.

También se observa en experimentos celulares con compuestos que contienen las Fórmulas FF50-FF62, FF116 y FF121-FF134 que los sensores con sustituyente alquilo geminal en el mismo carbono que el nitrógeno conjugado con el boroxol o boronatos proporcionaron entre un 5 y un 56 % una mayor capacidad de respuesta de glucosa en el rango de glucosa 3-20 mM en comparación con variantes que no tienen los sustituyentes alquilo geminales. Por ejemplo, cuando un Z1C representado por una de las Fórmulas FF50 - FF62, FF116 y FF121-134 se conjuga con residuos de lisina en la insulina en donde se representan los boronatos (B1, B2) en las Fórmulas FF50 - FF62, FF116 y FF121-134 por F2, se observó que la insulina resultante es entre un 11-56 % más sensible a los cambios en los niveles de glucosa entre glucosa 3-20 mM que si en lugar de una de las Fórmulas FF50 - FF62, FF116 y FF121-134, se usa 2,3 -ácido diaminopropiónico. Estos datos muestran que la presencia del sustituyente alquilo geminal en el mismo carbono que el nitrógeno conjugado con el boroxol o los boronatos mejora la respuesta a la glucosa del conjugado de insulina resultante y en las variaciones probadas en el rango de glucosa 3-20 mM. Sin intenciones de limitarse

a la teoría, se cree que este principio general se extiende a otras Fórmulas FF50-FF62, FF116 y FF121-FF134 que proporcionan un marco para mejorar la capacidad de respuesta a la glucosa en al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos 20 %, o al menos 40 % en los rangos de glucosa de 3-20 mM o 2-50 mM. Sin intenciones de limitarse a la teoría, se cree, en función de las observaciones de las tendencias de respuesta a la glucosa, que la presencia del grupo carbonilo adyacente o dentro de menos de dos centros de carbono lejos de los grupos amina en las Fórmulas FF (a los que se conjugan grupos aromáticos que contienen boro) mejora la capacidad de respuesta a la glucosa al impactar la capacidad de desactivar la actividad de la sustancia farmacológica a través de interacciones de proteínas plasmáticas como con la albúmina y que esto es independiente de la afinidad por la glucosa, de modo que la afinidad por la glucosa no se ve afectada por la posición de este grupo carbonilo. Sin intenciones de limitarse a la teoría, se cree que la farmacocinética de las moléculas y la posible unión de la albúmina o proteínas sanguíneas se ve afectada por la posición de este grupo carbonilo y, por lo tanto, mejora la respuesta general a la glucosa mientras que la afinidad absoluta por la glucosa se mantiene o es casi idéntica. Por lo tanto, en ciertas modalidades de la presente invención, el grupo carbonilo (como parte de un ácido, amido o enlace a X en Fórmulas FF) se coloca dentro de menos de tres, o dentro de menos de dos carbonos del centro de una de las dos aminas con las que se conjugan los compuestos que contienen boro. En ciertas modalidades, la colocación de aminas dentro de dos centros de carbono entre sí permite la restricción espacial y geométrica de los grupos aromáticos que contienen boro para mejorar la unión de glucosa y selectivamente, y además la presencia de un grupo carbonilo (por ejemplo,

como parte de un enlace amida) que está dentro de menos de dos centros de carbono, de una de las dos aminas (a las que se unen grupos aromáticos que contienen boro) asegura la unión diferencial de la albúmina de una manera que da como resultado que el compuesto muestre una sensibilidad a la glucosa en la sangre y en el cuerpo. En algunas modalidades, la combinación de restricción geométrica de las dos aminas con las que se conjugan los grupos aromáticos que contienen boro, así como la presencia del carbonilo dentro de uno o dos centros de carbono de una de las aminas proporciona los requisitos necesarios para la capacidad de sensibilidad de la glucosa en niveles fisiológicos de glucosa en la sangre y plasma. Los experimentos en ensayos celulares de insulinas con lisinas conjugadas con una de las Fórmulas FF50 - FF62, FF116 y FF121-134 demostraron que la respuesta mejorada a la glucosa de las insulinas aumenta cuando una o más lisinas se modifican como se describe en la Fórmula I mediante una de las Fórmulas FF50 - FF62, FF116 y FF121-134, y en donde las lisinas están presentes en la insulina (como inserciones o mutaciones) o en un polipéptido que está anexado al extremo terminal N o C de la cadena B de la insulina o el extremo terminal C de la cadena A de la insulina, y en donde hay residuos de lisina adicionales dentro de la secuencia de insulina que se modifican de forma similar. Los resultados se corroboran aún más mediante la prueba de los compuestos de la Fórmula I en modelos de ratones diabéticos STZ en donde la actividad de la insulina se mide mediante inyecciones en bolo de los compuestos de la Fórmula I seguidas de pruebas de glucosa y mediciones de glucosa en la sangre, o mediante ensayos de pinzamiento de glucosa en los que la actividad de las insulinas se mide en función de los niveles de glucosa en la sangre. Los resultados mostraron además que los

compuestos ilustrativos de la Fórmula I descritos en la presente funcionan en el cuerpo y responden a cambios fisiológicos en la glucosa en la sangre y proporcionan una acción dinámica de la insulina en el cuerpo en respuesta a cambios en los niveles de glucosa en la sangre.

E. Preparación de compuestos aromáticos que contienen boro.

Los compuestos divulgados se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas. Los siguientes esquemas representan los métodos generales que se usan para preparar estos compuestos. Sin embargo, la síntesis de estos compuestos no se limita a estos métodos representativos, ya que también pueden ser preparados a través de diversos otros métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio de la química sintética.

Método 1 de síntesis de DSL:

La resina de 2-clorotritilo **1** (300 mg, 0,3 mmol) se expandió en DCM seco (5 ml) durante 30 min. El solvente se eliminó con nitrógeno y una solución de ácido 3-((((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propanoico 2 (94 mg, 0,3 mmol) en DCM con DIEA (0,3 ml, 1,7 mmol) se añadió inmediatamente y se mezcló suavemente durante la noche. La mezcla se lavó con DCM y los sitios que no reaccionaron se cubrieron con una solución de MeOH al 20 % en una solución de DCM y DIEA (1 M) y se mezclaron durante 1 hora para producir **3**. La resina se lavó con DCM (3 x 5 ml) y luego con DMF (3 x 5 ml) y se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml), se lavó con DMF (4 x 5 ml). Solución de N^2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N^6-

((aliloxi)carbonil)-*L*-lisina **4** (0,181 g, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió a la resina y se calentó a 50 °C durante 30 minutos, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **5** seguido de tratamiento con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml) y se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido (2*S*,*4R*)-1-(((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-((((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pirrolidina-2-carboxílico, **6** (0,229 g, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 min, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **7**. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml) y se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido 1-hidroxi-3H-2,1-benzoxaborol-6-carboxílico **8** (0,178 g, 1 mmol), HATU (0,380 g, 1 mmol) y DIEA (0,35 ml, 2 mmol) y se calentó a 50 °C durante 30 min para obtener **9**. La resina se lavó con DMF (4 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml) y se trató con tetraquis (trifenilfosfina) paladio (20 % mol, 46 mg) y fenilsilano (493 ul, 4 mmol) en 6 ml. El DCM se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se lavó con DCM (3 x 5 ml) y DMF (3 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido hexanoico **10** (50 ul, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 minutos, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **11**.

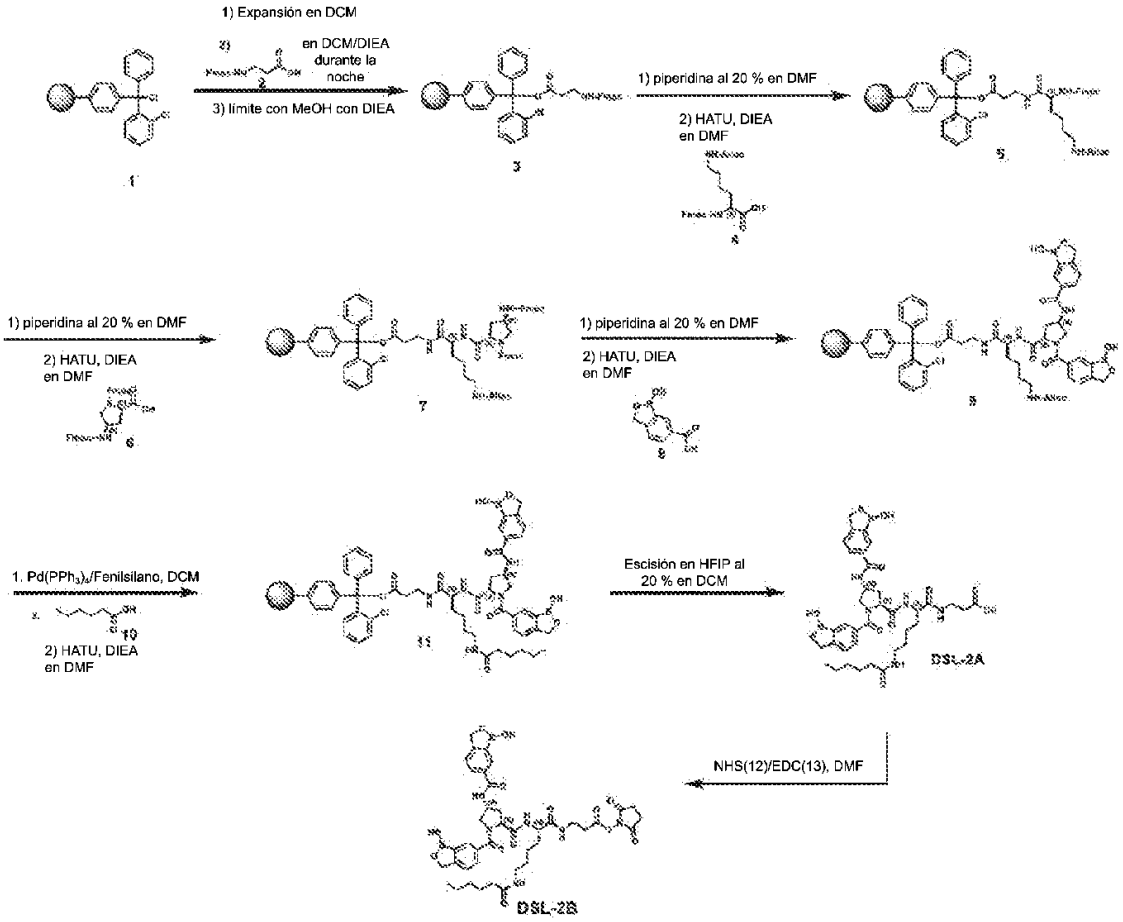
Escisión del sensor diboronado de la resina

El compuesto **11** sobre resina se trató con 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol al 20 % (HFIP) en DCM (7 ml) y se mezcló suavemente durante 1 hora. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió adicionalmente con

DCM (2 x 5 ml) y se evaporó para producir ácido sensor diboronado **DSL-2A** que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

1b: NHS-activación del sensor diboronado:

El ácido sensor diboronado crudo **DSL-2A** se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etil-carbodiimida **13** (EDC) (0,096 g, 0,5 mmol), N-hidroxisuccinimida **12** (NHS) (0,115 g, 1 mmol), y se agitó durante la noche. El avance de la reacción se controló por LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con HCl 100 mmol (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío, se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos y se analizó por LCMS. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para dar 2,5-dioxopirrolidin-1-il 3-((S)-6-hexanamido-2-((2S,4R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2] oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoato **DSL-2B** con un rendimiento de ~50 % (126 mg). Masa calculada $(M+H)^+$ = 845,37 Da, Masa observada $(M+H)^+$ = 845,17 Da



Los Ejemplos DSL-4B, DSL-5B, DSL-17B, DSL-18B, DSL-30B-DSL-39B, DSL-41B- DSL-44B, DSL-46B, DSL-55B, DSL-66B, y DSL-115B enumerados en la Tabla I a continuación se sintetizaron en condiciones similares.

DSL-1B, DSL-6B, DSL-7B, DSL-15B, DSL-16B, DSL-19B-DSL-21B, DSL-29B, DSL-40B, DSL-50B-DSL-54B, DSL-56B- DSL-65B, DSL-67B, DSL-150B, DSL-151B, DSL-153B, DSL-161B, DSL-163B, DSL-171B, y DSL-172B pueden sintetizarse en condiciones similares.

Tabla I

Ejemplos de DSL-B	Masa calculada $[M+H]^{+1}$	Masa observada $[M+H]^{+1}$
DSL-4B	901,43	901,21
DSL-5B	929,47	929,26
DSL-6B	957,49	957,22
DSL-7B	985,52	985,24
DSL16B	901,42	901,25
DSL-17B	929,47	929,25
DSL-18B	957,50	957,33
DSL-26B	1015,49	1015,55
DSL-30B	921,40	921,42
DSL-31B	935,42	935,42
DSL-32B	851,32	851,20
DSL-33B	879,36	879,08
DSL-34B	879,35	879,25
DSL-35B	893,37	893,25
DSL-36B	893,36	893,36
DSL-37B	947,34	947,17
DSL-38B	923,37	923,37
DSL-39B	897,35	897,33
DSL-40B	897,34	897,33
DSL-41B	907,38	907,38
DSL-42B	915,34	915,08
DSL-43B	1301,07	1301,05
DSL-44B	1059,29	1059,10
DSL-46B	907,34	907,20
DSL-53B	907,38	907,42
DSL-55B	935,42	935,33
DSL-58B	1003,40	1003,47
DSL-60B	953,40	953,46
DSL-63B	971,39	971,47
DSL-66B	1080,48	1080,25
DSL-115B	907,39	907,25

Método 2 de síntesis de DSL:

La resina de 2-clorotritilo **1** (300 mg, 0,3 mmol) se expandió en DCM seco (5 ml) durante 30 min. El solvente se eliminó con nitrógeno y una solución de ácido 3-((((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propanoico 2 (94 mg, 0,3 mmol) en DCM con DIEA (0,3 ml, 1,7 mmol) se añadió inmediatamente y se mezcló suavemente durante la noche. La mezcla se lavó con DCM y los sitios que no reaccionaron se cubrieron con una solución de MeOH al 20 % en una solución de DCM y DIEA (1 M) y se mezclaron durante 1 hora para producir **3**. La resina se lavó con DCM (3 x 5 ml) y luego con DMF (3 x 5 ml) y se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml), se lavó con DMF (4 x 5 ml). Solución de N^2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N^6-((aliloxi)carbonil)-*L*-lisina **4** (0,181 g, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió a la resina y se calentó a 50 °C durante 30 minutos, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **5** seguido de tratamiento con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml) y se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido (2*S*,*4R*)-1-(((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-((((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pirrolidina-2-carboxílico, **6** (0,229 g, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 min, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **7**. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml) y se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido 1-hidroxi-3H-2,1-benzoxaborol-6-carboxílico **8** (0,178 g, 1 mmol), HATU (0,380 g, 1 mmol) y DIEA (0,35 ml, 2 mmol) y se calentó a 50 °C durante 30 min para obtener **9**. La resina se lavó con DMF (4 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml) y se trató con tetraquis (trifenilfosfina) paladio

(20 % mol, 46 mg) y fenilsilano (493 ul, 4 mmol) en 6 ml. El DCM se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se lavó con DCM (3 x 5 ml) y DMF (3 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido 6-(*terc*-butoxi)-6-oxohexanoico **14** (77ul, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 minutos, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **15**.

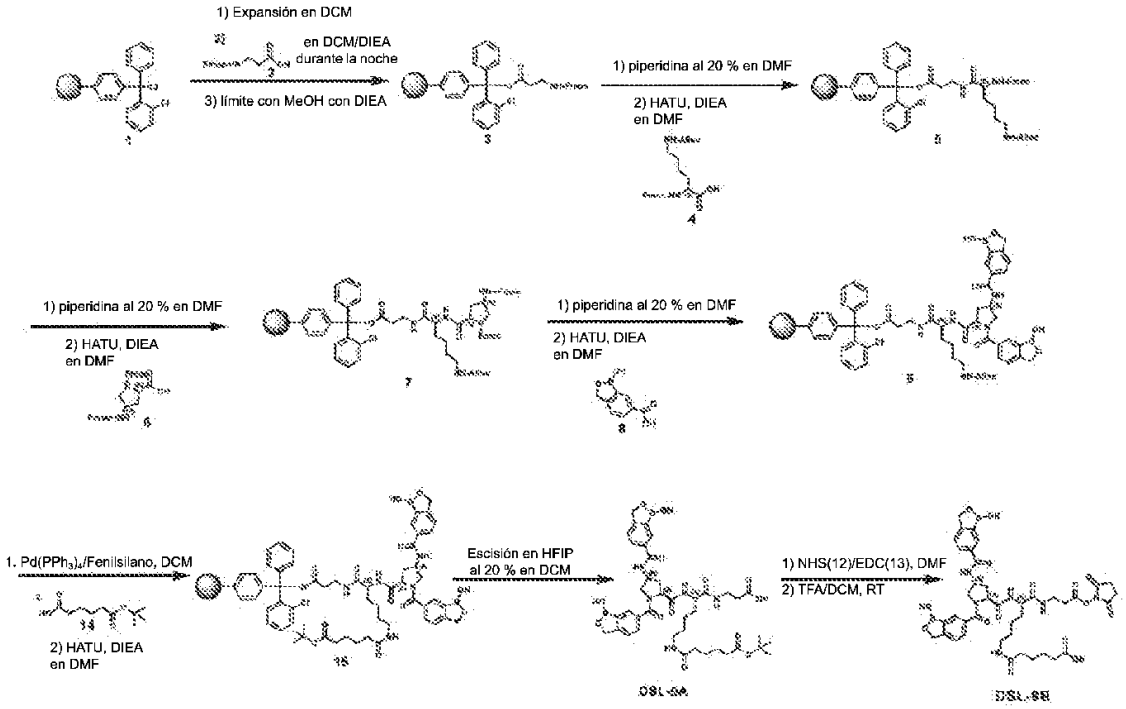
Escisión del sensor diboronado de la resina

El compuesto **15** sobre resina se trató con 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol al 20 % (HFIP) en DCM (7 ml) y se mezcló suavemente durante 1 hora. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió adicionalmente con DCM (2 x 5 ml) y se evaporó para producir ácido sensor diboronado **DSL-9A** que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

2b: NHS-activación del sensor diboronado:

El ácido sensor diboronado crudo **DSL-9A** se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etil-carbodiimida **13** (EDC) (0,096 g, 0,5 mmol), N-hidroxisuccinimida **12** (NHS) (0,115 g, 1 mmol), y se agitó durante la noche. El avance de la reacción se controló por LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con HCl 100 mmol (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y se evaporó al vacío. El grupo protector terc-butilo se eliminó con TFA en DCM (50 %), se dejó mezclar durante 1 hora, el solvente se evaporó al vacío, después se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una

columna C18 con un gradiente de 20 % ACN en agua con 0,1 % TFA a 60 % ACN en agua con 0,1 % TFA durante 10 minutos y se analizó por LCMS. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para dar ácido 6-(((*S*)-6-((3-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-3-oxopropil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-6-oxohexanoico **DSL-9B** con un rendimiento de ~45 % (118 mg). Masa calculada $(M+H)^+$ = 875,35 Da, Masa observada $(M+H)^+$ = 874,88 Da



Los Ejemplos DSL-10B-DSL-14B, DSL-23B-DSL-27B, DSL-45B, DSL-47B, DSL-68B, DSL-69B, DSL-117B, y DSL-136B enumerados en la Tabla II a continuación se sintetizaron en condiciones similares.

DSL-8B, DSL-22B, DSL-26B-DSL-28B, DSL-48B, DSL-49B, DSL-70B, DSL-138B, DSL-152B, DSL-154B, DSL-162B, DSL-165B, DSL-169B, y DSL-170B se pueden sintetizar usando condiciones similares.

Tabla II

Ejemplos de DSL-B	Masa calculada $[M+H]^{+1}$	Masa observada $[M+H]^{+1}$
DSL-10B	903,38	902,86
DSL-11B	931,41	930,88
DSL-12B	959,44	958,98
DSL-13B	987,47	987,05
DSL-14B	1015,50	1015,03
DSL-23B	931,41	931,00
DSL-24B	959,44	958,92
DSL-25B	987,47	987,00
DSL-45B	1035,42	1035,22
DSL-47B	979,41	961,33
DSL-68B	951,38	951,17
DSL-69B	979,41	979,08
DSL-117B	951,38	951,17
DSL-136B	951,38	951,00

Método 3 de síntesis de DSL:

La resina de 2-clorotritilo **1** (300 mg, 0,3 mmol) se expandió en DCM seco (5 ml) durante 30 min. El solvente se eliminó con nitrógeno y una solución de ácido (*S*)-4-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-5-(*terc*-butoxi)-5-oxopentanoico **16** (127 mg, 0,3 mmol) en DCM con DIEA (0,3 ml, 1,7 mmol) se añadió inmediatamente y se mezcló suavemente durante la noche. La mezcla se lavó con DCM y los sitios que no reaccionaron se cubrieron con una solución de MeOH al 20 % en una solución de DCM y DIEA (1 M) y se mezclaron durante 1 hora para producir **17**. La resina se lavó con

DCM (3 x 5 ml) y luego con DMF (3 x 5 ml) y se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml), se lavó con DMF (4 x 5 ml). Solución de N^2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N^6-((aliloxi)carbonil)-*L*-lisina **4** (0,181 g, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió a la resina y se calentó a 50 °C durante 30 min, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **18** seguido de tratamiento con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml) y se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido (2*S*,*4R*)-1-(((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-((((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pirrolidina-2-carboxílico, **6** (0,229 g, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 min, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **19**. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml) y se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido 1-hidroxi-3H-2,1-benzoxaborol-6-carboxílico **8** (0,178 g, 1 mmol), HATU (0,380 g, 1 mmol) y DIEA (0,35 ml, 2 mmol) y se calentó a 50 °C durante 30 min para obtener **20**. La resina se lavó con DMF (4 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml) y se trató con tetraquis (trifenilfosfina) paladio (20 % mol, 46 mg) y fenilsilano (493 ul, 4 mmol) en 6 ml. El DCM se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se lavó con DCM (3 x 5 ml) y DMF (3 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido 12-(*terc*-butoxi)-12-oxododecanoico **21** (114 mg, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 minutos, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **22**.

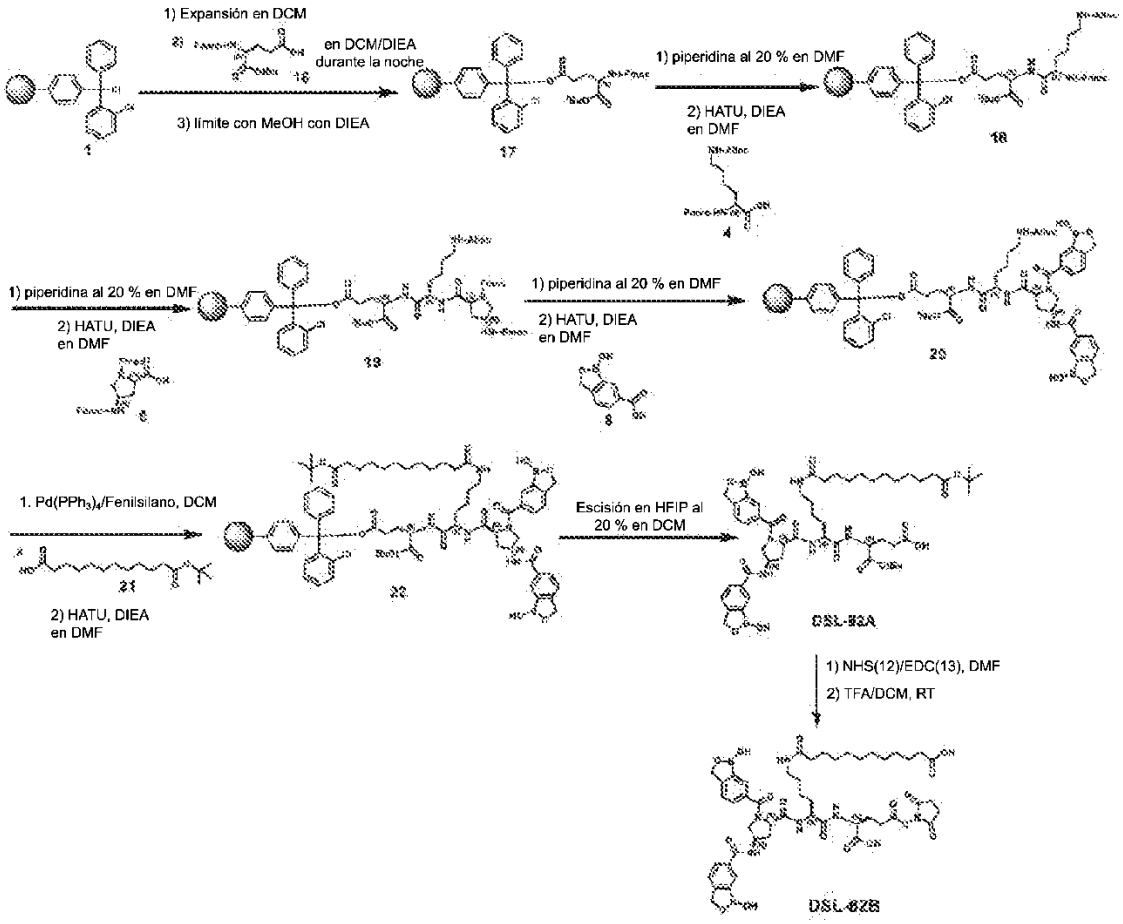
Escisión del sensor diboronado de la resina

El compuesto **22** sobre resina se trató con 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol al 20 % (HFIP) en DCM (7 ml) y se mezcló suavemente durante 1 hora. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió adicionalmente con DCM (2 x 5 ml) y se evaporó para producir ácido sensor diboronado **DSL-82A** que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

3b: NHS-activación del sensor diboronado:

El ácido sensor diboronado crudo **DSL-82A** se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etil-carbodiimida **13** (EDC) (0,096 g, 0,5 mmol), N-hidroxisuccinimida **12** (NHS) (0,115 g, 1 mmol), y se mezcló suavemente durante la noche. El avance de la reacción se controló por LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con HCl 100 mmol (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y se evaporó al vacío. El grupo protector terc-butilo se eliminó con TFA en DCM (50 %), se dejó mezclar durante 1 hora, el solvente se evaporó al vacío, después se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % ACN en agua con 0,1 % TFA a 60 % ACN en agua con 0,1 % TFA durante 10 minutos y se analizó por LCMS. Las fracciones puras se aislaron, se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar ácido 12-(((S)-6-(((S)-1-carboxi-4-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-4-oxobutil)amino)-5-((2S,4R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-

oxohexil)amino)-12-oxododecanoico **DSL-82B** en ~55 % de rendimiento (167 mg). Masa calculada $(M+H)^+$ = 1017,45 Da, Masa observada $(M+H)^+$ = 1017,00 Da.



Los ejemplos DSL-94B y DSL-125B enumerados en la Tabla III a continuación se sintetizaron en condiciones similares.

DSL-71B-DSL-81B, DSL-83B-DSL-93B, DSL-95B-DSL-114B, DSL-116B, DSL-118B-DSL-124B, DSL-126B-DSL-135B, DSL-137B, DSL-139B, DSL-140B, y DSL-141B se pueden sintetizar usando condiciones similares.

Tabla III

Ejemplos de DSL-B	Masa calculada $[M+H]^{+1}$	Masa observada $[M+H]^{+1}$
DSL-94B	1017,45	1017,00
DSL-125B	993,42	993,17
DSL-141B	675,26	675,17
DSL-142B	663,26	663,17

Método de síntesis de DSL 4:

La resina de 2-clorotritilo **1** (300 mg, 0,3 mmol) se expandió en DCM seco (5 ml) durante 30 min. El solvente se eliminó con nitrógeno y una solución de ácido (*S*)-3-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-5-fenilpentanoico **23** (124 mg, 0,3 mmol) en DCM con DIEA (0,3 ml, 1,7 mmol) se añadió inmediatamente y se mezcló suavemente durante la noche. La mezcla se lavó con DCM y los sitios que no reaccionaron se cubrieron con una solución de MeOH al 20 % en una solución de DCM y DIEA (1 M) y se mezclaron durante 1 hora para producir **24**. La resina se lavó con DCM (3 x 5 ml) y luego con DMF (3 x 5 ml) y se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml), se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido (2*S*,*4R*)-1-(((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-((((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pirrolidina-2-carboxílico, **6** (0,229 g, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 min, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **25**. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml) y se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido 1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxílico **26** (0,206 g, 1 mmol), HATU (0,380 g, 1 mmol) y DIEA (0,35 ml, 2 mmol) y

se calentó a 50 °C durante 30 minutos para obtener **27**. La resina se lavó con DMF (4 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml).

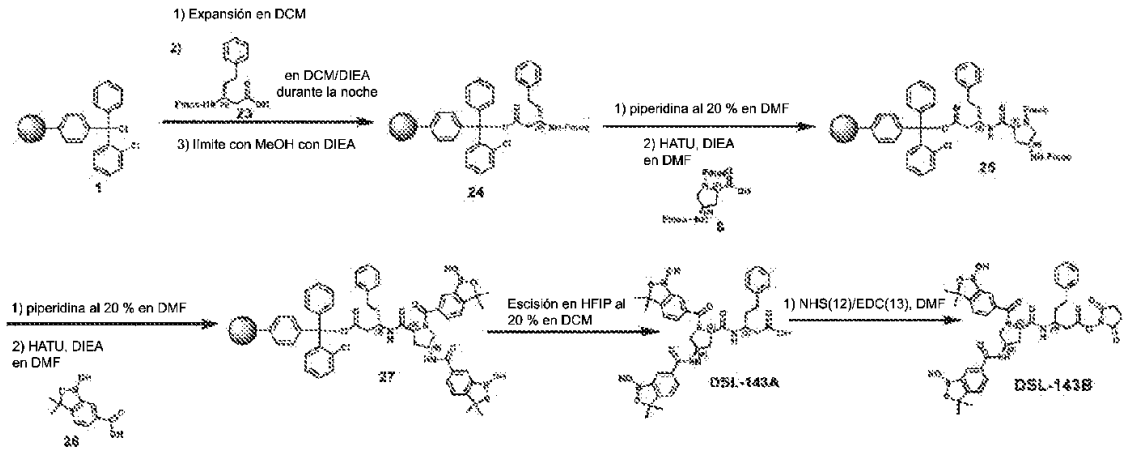
Escisión del sensor diboronado de la resina

El compuesto **27** sobre resina se trató con 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol al 20 % (HFIP) en DCM (7 ml) y se mezcló suavemente durante 1 hora. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió además con DCM (2 x 5 ml) y se evaporó para producir ácido sensor diboronado **DSL-143A** que se usó en el etapa siguiente sin purificación.

4b: NHS-activación del sensor diboronado:

El ácido sensor diboronado crudo **DSL-143A** se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etil-carbodiimida **13** (EDC) (0,096 g, 0,5 mmol), N-hidroxisuccinimida **12** (NHS) (0,115 g, 1 mmol), y se agitó durante la noche. El avance de la reacción se controló por LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con HCl 100 mmol (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío, se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos y se analizó por LCMS. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para dar 2,5-dioxoirrolidin-1-il (*S*)-3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-

dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-5-fenilpentanoato **DSL-143B** con un rendimiento de ~30 % (23,3 mg). Masa calculada $(M+H)^+$ = 779,33 Da, Masa observada $(M+H)^+$ = 779,25 Da.



El Ejemplo DSL-147B se puede sintetizar en condiciones similares.

Método de síntesis de DSL 5:

La resina de 2-clorotritilo **1** (300 mg, 0,3 mmol) se expandió en DCM seco (5 ml) durante 30 min. El solvente se eliminó con nitrógeno y una solución de ácido 3-((((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propanoico 2 (94 mg, 0,3 mmol) en DCM con DIEA (0,3 ml, 1,7 mmol) se añadió inmediatamente y se mezcló suavemente durante la noche. La mezcla se lavó con DCM y los sitios que no reaccionaron se cubrieron con una solución de MeOH al 20 % en una solución de DCM y DIEA (1 M) y se mezclaron durante 1 hora para producir **3**. La resina se lavó con DCM (3 x 5 ml) y luego con DMF (3 x 5 ml) y se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml), se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido (2*S*,*4R*)-1-(((*9H*-

fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-((((*9H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pirrolidina-2-carboxílico, **6** (0,229 g, 0,4 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y HATU (0,152 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 min, se lavó con DMF (4 x 5 ml) para obtener **28**. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF durante 5 minutos (3 x 5 ml) y se lavó con DMF (4 x 5 ml). Se añadió a la resina una solución de ácido 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxílico **29** (0,178 g, 1 mmol), HATU (0,380 g, 1 mmol) y DIEA (0,35 ml, 2 mmol) y se calentó a 50 °C durante 30 minutos para obtener **30**. La resina se lavó con DMF (4 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml).

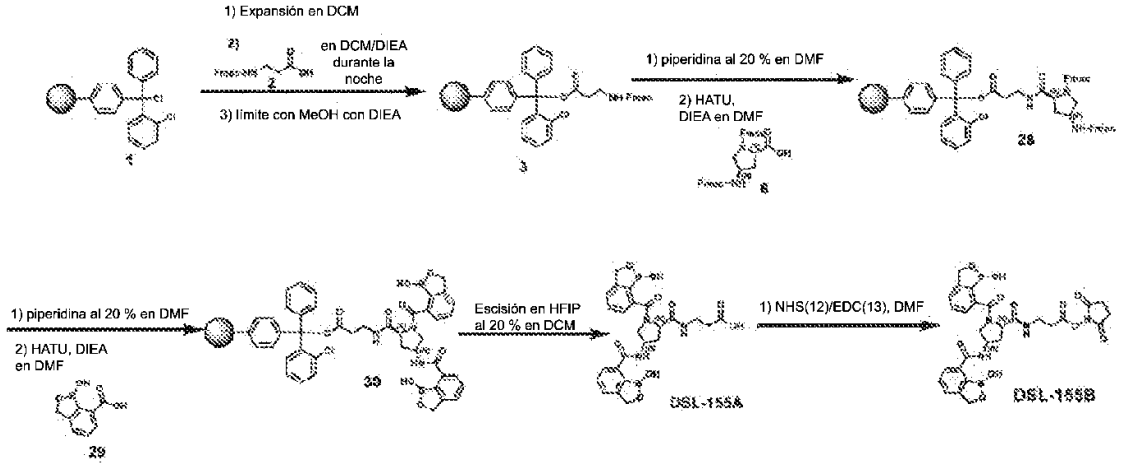
Escisión del sensor diboronado de la resina

El compuesto **30** sobre resina se trató con 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol al 20 % (HFIP) en DCM (7 ml) y se mezcló suavemente durante 1 hora. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió adicionalmente con DCM (2 x 5 ml) y se evaporó para producir ácido sensor diboronado **DSL-155A** que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

5b: NHS-activación del sensor diboronado:

El ácido sensor diboronado crudo **DSL-155A** se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etil-carbodiimida **13** (EDC) (0,096 g, 0,5 mmol), N-hidroxisuccinimida **12** (NHS) (0,115 g, 1 mmol), y se agitó durante la noche. El avance de la reacción se controló por LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con HCl 100 mmol (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al

vacío, se disolvió en DMSO (100 ul) y se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (RP) en una columna C18 con un gradiente de 20 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA a 60 % de ACN en agua con 0,1 % de TFA durante 10 minutos y se analizó por LCMS. Las fracciones puras se aislaron, combinaron, congelaron y liofilizaron para dar 2,5-dioxopirrolidin-1-il 3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)propanoato DSL-155B con un rendimiento de ~20 % (37 mg). Masa calculada $(M+H)^+$ = 619,20 Da, Masa observada $(M+H)^+$ = 619,08 Da



Los ejemplos DSL-156B-DSL-162B enumerados en la Tabla IV a continuación se sintetizaron en condiciones similares.

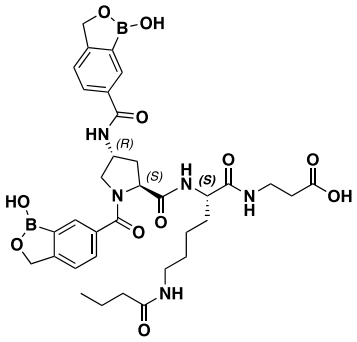
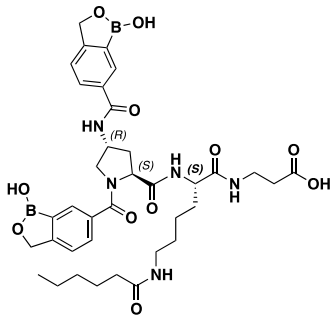
DSL-145B-DSL-154B, y DSL-163B-DSL-168B se pueden sintetizar mediante un procedimiento similar.

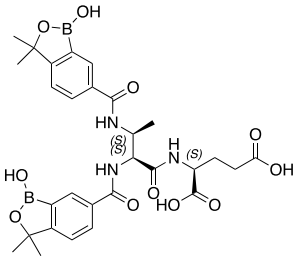
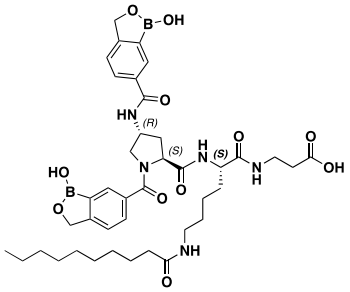
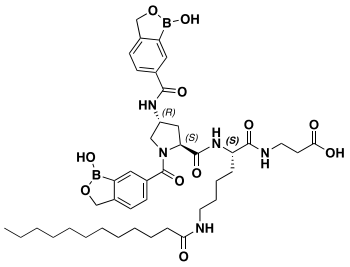
Tabla IV

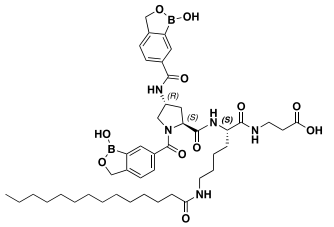
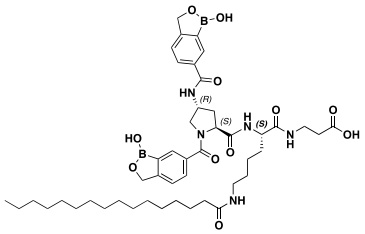
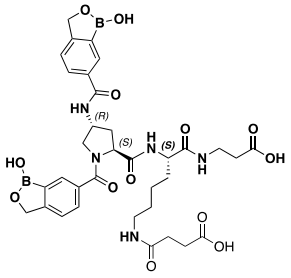
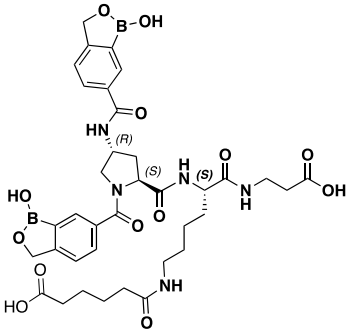
Ejemplos de DSL-B	Masa calculada $[M+H]^{+1}$	Masa observada $[M+H]^{+1}$
DSL-156B	607,20	606,92
DSL-157B	647,24	646,75
DSL-158B	635,24	617,08
DSL-159B	647,24	647,17
DSL-160B	635,24	635,08
DSL-161B	907,39	907,17
DSL-162B	931,41	931,17

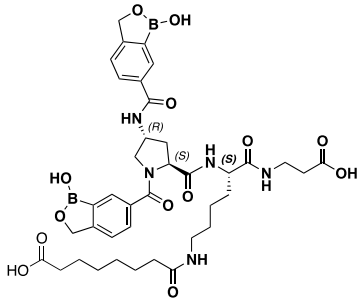
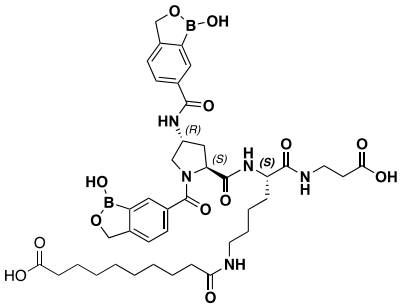
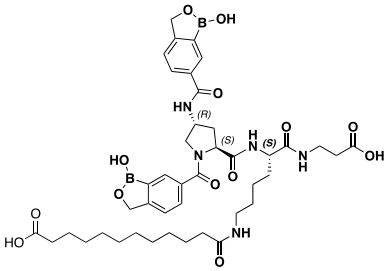
La estructura química y el nombre IUPAC de **DSL-1A** a **DSL-172A** se resumen en la Tabla 1 a continuación.

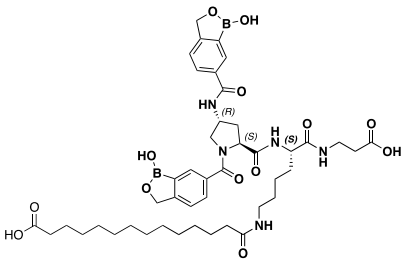
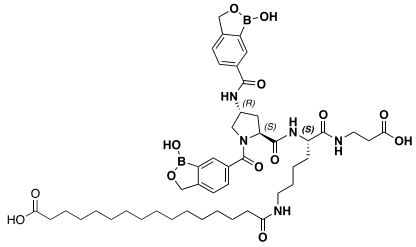
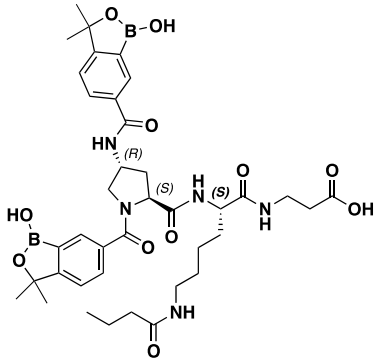
Tabla 1

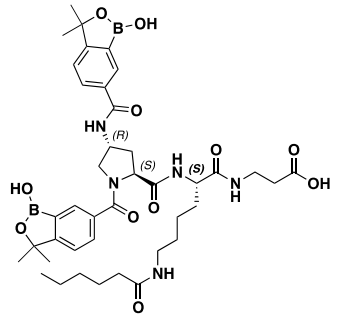
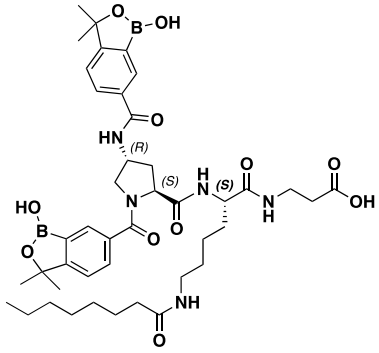
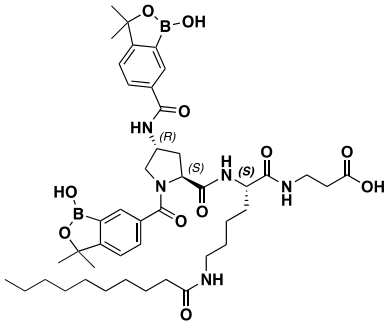
Compuesto N.°	**FF**	**F**	**Z1b**	**Z1b**	**A'**	**A"**	**Estructura/IUPAC**
DSL-1A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-1	 ácido 3-((*S*)-6-butiramido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-2A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-2	

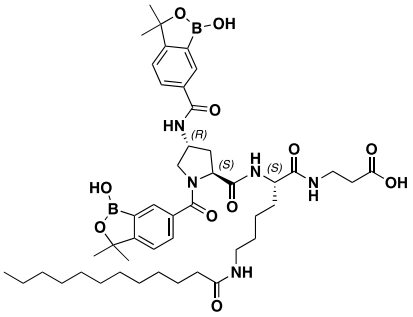
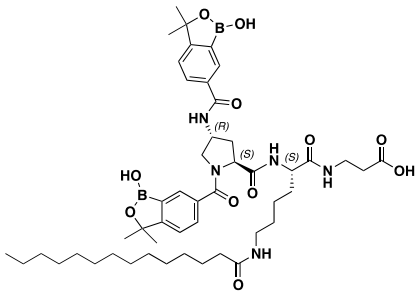
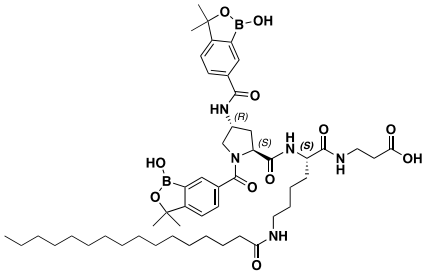
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
							ácido 3-((S)-6-hexanamido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-3A	FF116A	F7	FL3				 ácido ((2*S*,3*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanoil)-*L*-glutámico
DSL-4A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-4	 ácido 3-((*S*)-6-decanamido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-5A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-5	 ácido 3-((S)-6-dodecanamido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico

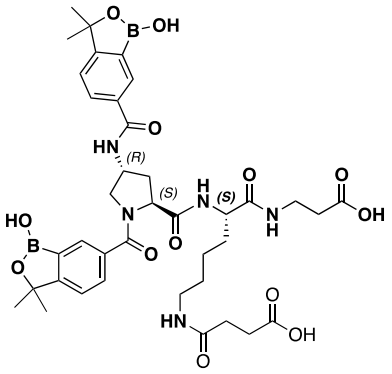
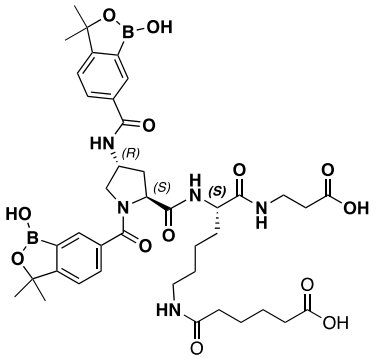
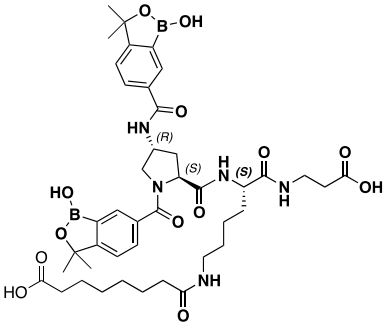
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-6A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-6	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-tetradecanamidohexanamido)propanoico
DSL-7A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-7	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-palmitamidohexanamido)propanoico
DSL-8A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-8	 ácido 4-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-4-oxobutanoico
DSL-9A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-9	 ácido 6-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-

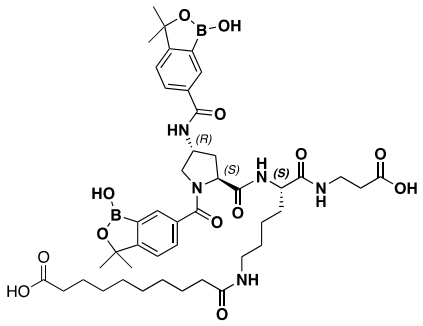
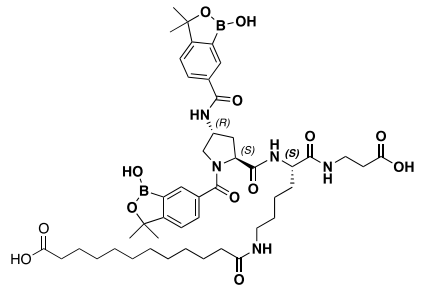
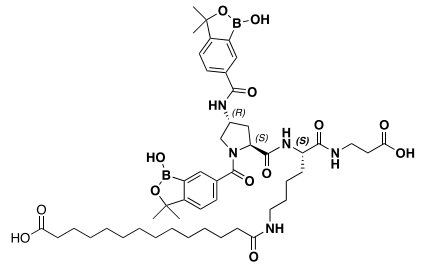
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-6-oxohexanoico
DSL-10A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-10	 ácido 8-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboni)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-8-oxooctanoico
DSL-11A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-11	 ácido 10-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-10-oxodecanoico
DSL-12A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-12	 ácido 12-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-12-oxododecanoico

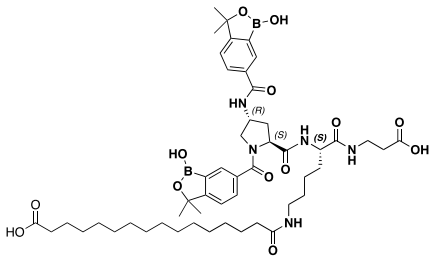
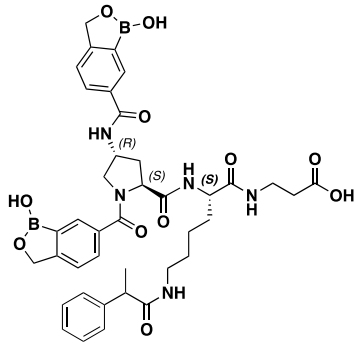
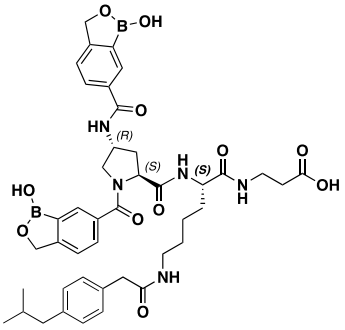
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-13A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-13	 ácido 14-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboni)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-14-oxotetradecanoico
DSL-14A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-14	 ácido 16-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboni)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-16-oxohexadecanoico
DSL-15A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-1	 ácido 3-((*S*)-6-butiramido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico

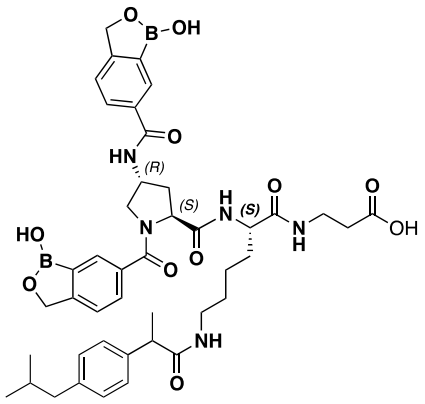
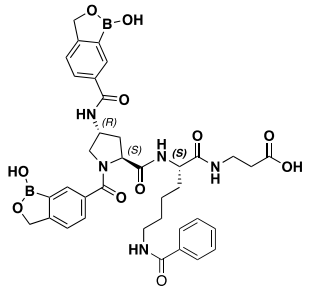
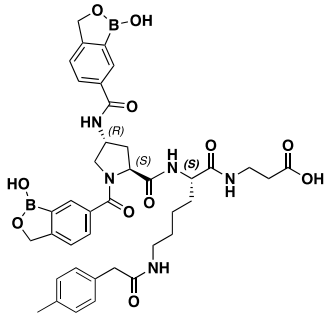
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-16A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-2	 ácido 3-((S)-6-butiramido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-17A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-3	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-octanamidohexanamido)propanoico
DSL-18A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-4	 ácido 3-((*S*)-6-decanamido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico

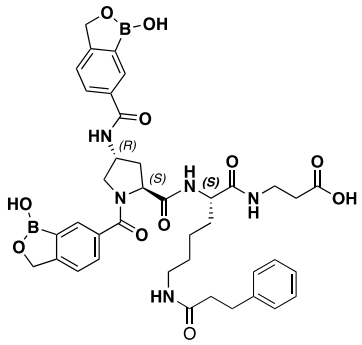
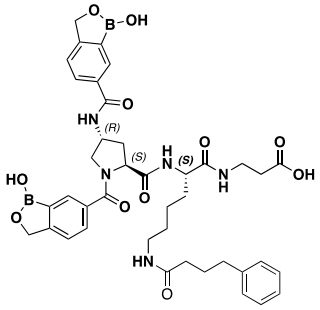
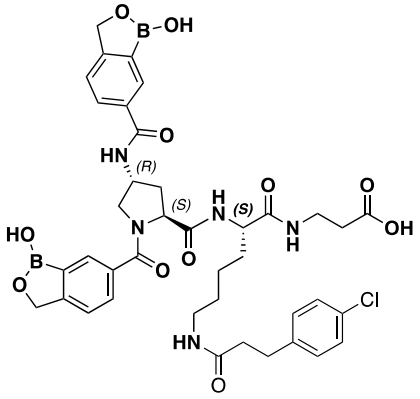
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-19A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-5	 ácido 3-((S)-6-dodecanamido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-20A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-6	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-tetradecanamidohexanamido)propanoico
DSL-21A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-7	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-palmitamidohexanamido)propanoico

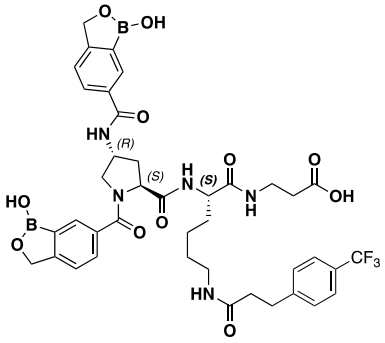
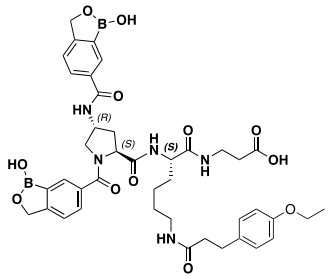
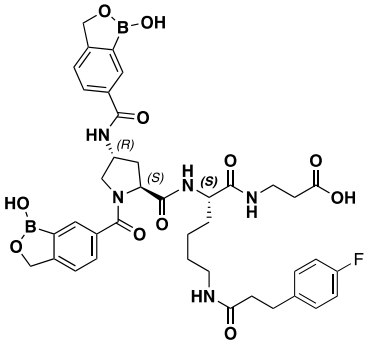
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-22A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-8	 ácido 4-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-4-oxobutanoico
DSL-23A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-9	 ácido 6-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-6-oxohexanoico
DSL-24A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-10	 ácido 8-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboni)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-

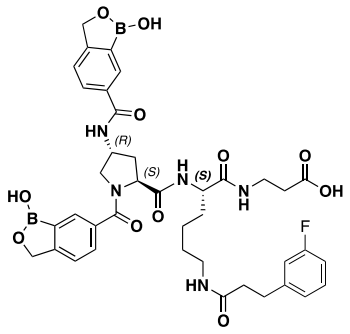
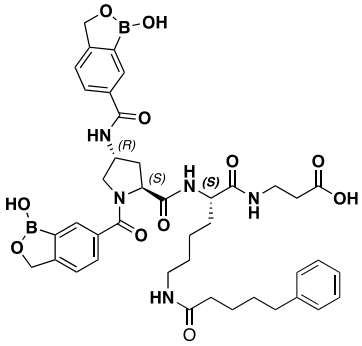
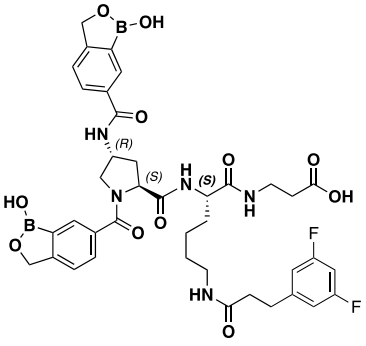
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-8-oxooctanoico
DSL-25A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-11	 ácido 10-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-10-oxodecanoico
DSL-26A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-12	 ácido 12-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-12-oxododecanoico
DSL-27A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-13	 ácido 14-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboni)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-14-oxotetradecanoico

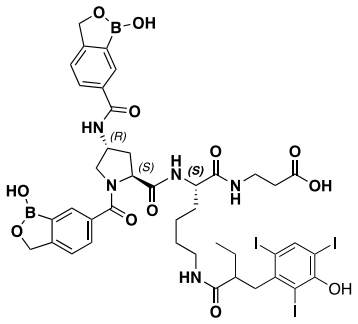
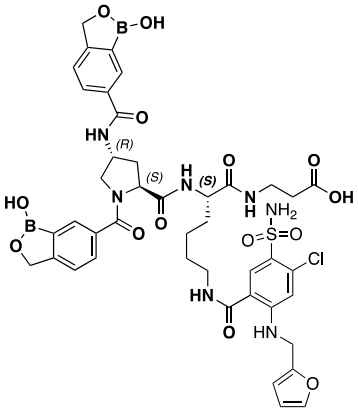
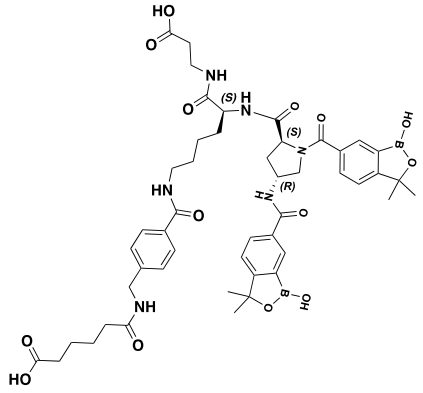
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-28A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-14	 ácido 16-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-16-oxohexadecanoico
DSL-29A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-15	 ácido 3-((2*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(2-fenilpropanamido)hexanamido)propanoico
DSL-30A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-16	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(2-(4-isobutilfenil)acetamido)hexanamido)propanoico

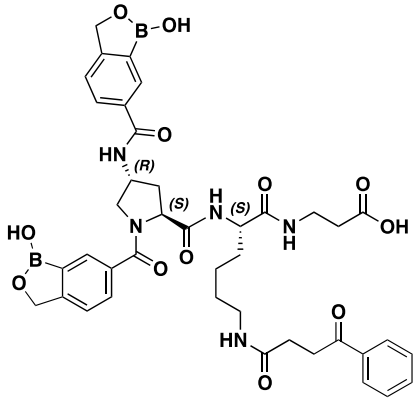
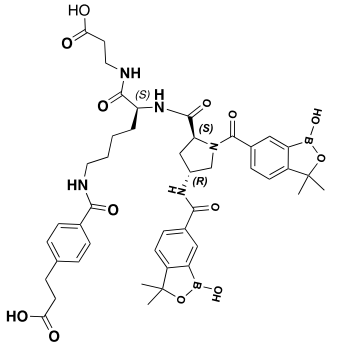
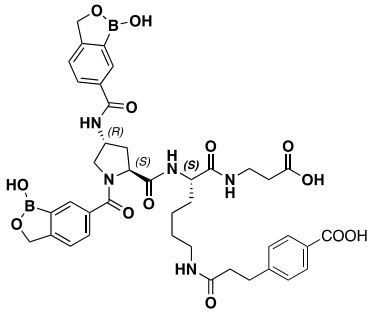
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-31A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-17	 DSL-31A ácido 3-((2*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(2-(4-isobutilfenil)propanamido)hexanamido)propanoico
DSL-32A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-18	 ácido 3-((S)-6-benzamido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-33A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-19	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(2-(*p*-tolil)acetamido)hexanamido)propanoico

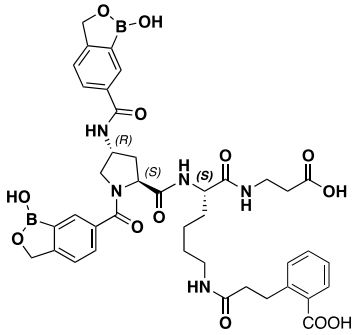
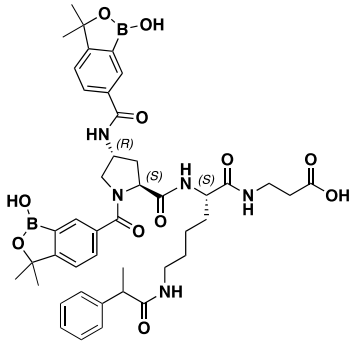
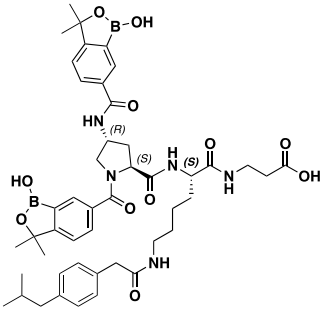
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-34A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-fenilpropanamido)hexanamido)propanoico
DSL-35A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-21	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(4-fenilbutanamido)hexanamido)propanoico
DSL-36A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-22	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(4-clorofenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico

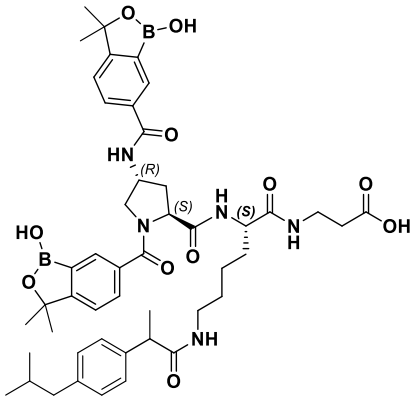
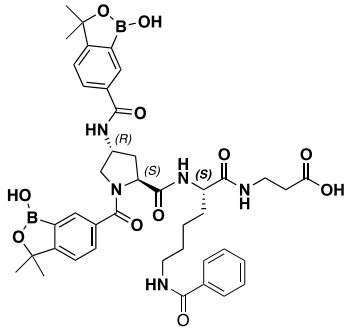
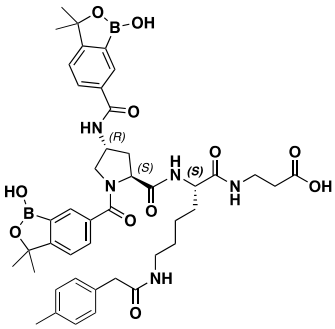
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-37A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-23	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)hexanamido)propanoico
DSL-38A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-24	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(4-etoxifenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-39A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-25	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(4-fluorofenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico

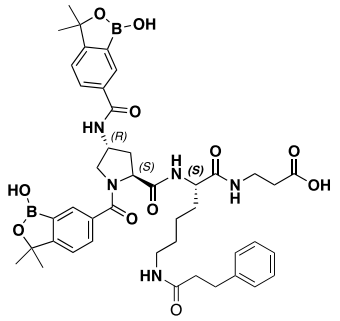
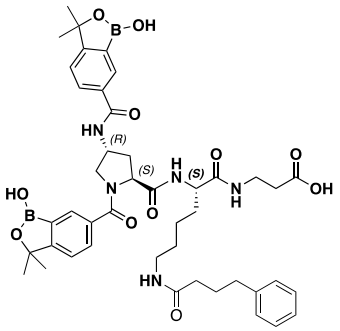
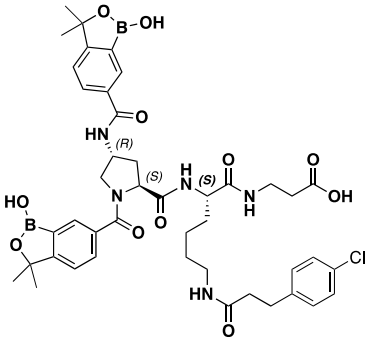
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-40A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-26	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(3-fluorofenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-41A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-27	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(5-fenilpentanamido)hexanamido)propanoico
DSL-42A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-28	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(3,5-difluorofenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico

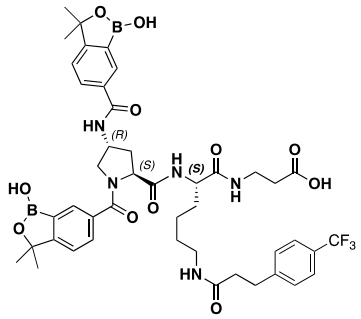
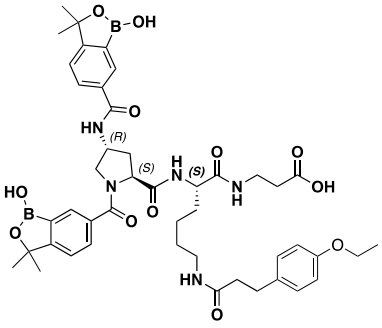
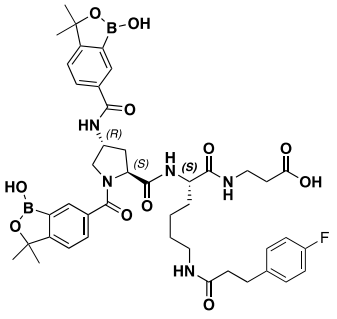
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-43A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-29	 ácido 3-((2*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(2-(3-hidroxi-2,4,6-triiodobencil)butanamido)hexanamido)propanoico
DSL-44A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-30	 ácido 3-((*S*)-6-(4-cloro-2-((furan-2-lmetl)amino)-5-sulfamolbenzamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-45A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-35	 ácido 6-((4-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-

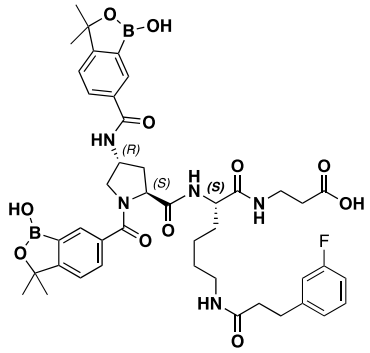
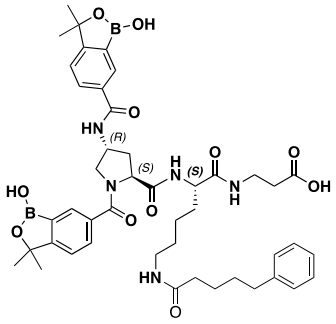
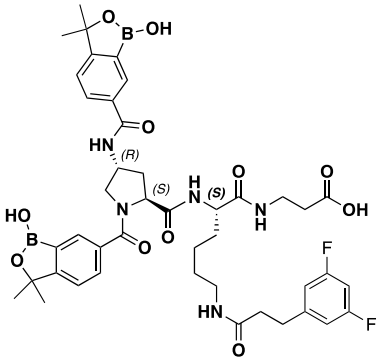
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)carbamoil)bencil)amino)-6-oxohexanoico
DSL-46A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-32	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(4-oxo-4-fenilbutanamido)hexanamido)propanoico
DSL-47A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-36	 ácido 3-(4-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)carbamoil)fenil)propanoico
DSL-48A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-34	 ácido 4-(3-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboni)-4-(1-

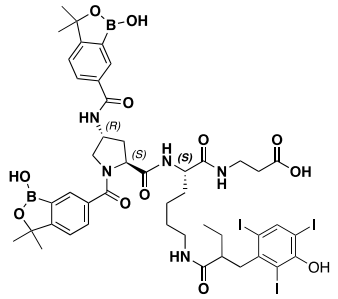
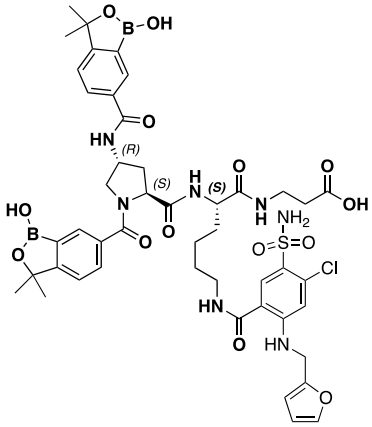
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-3-ooxopropil)benzoico
DSL-49A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-31	 ácido 2-(3-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboni)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-3-oxopropil)benzoico
DSL-50A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-15	 ácido 3-((2*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(2-fenilpropanamido)hexanamido)propanoico
DSL-51A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-16	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(2-(4-isobutilfenil)acetamido)hexanamido)propanoico

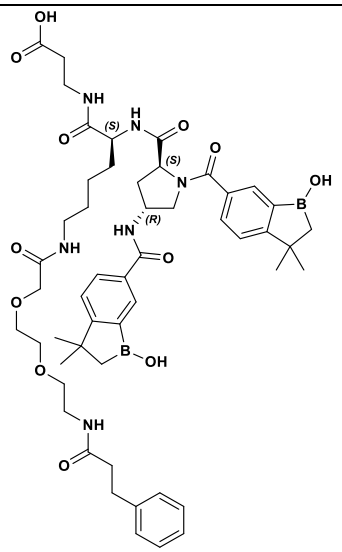
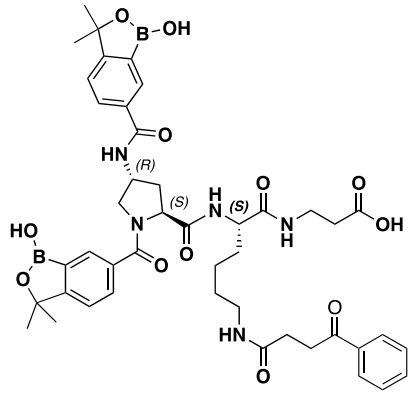
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-52A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-17	 ácido 3-((2S)-2-((2S,4R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(2-(4-isobutilfenil)propanamido)hexanamido)propanoico
DSL-53A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-18	 ácido 3-((S)-6-benzamido-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-54A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-19	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(2-(*p*-tolil)acetamido)hexanamido)propanoico

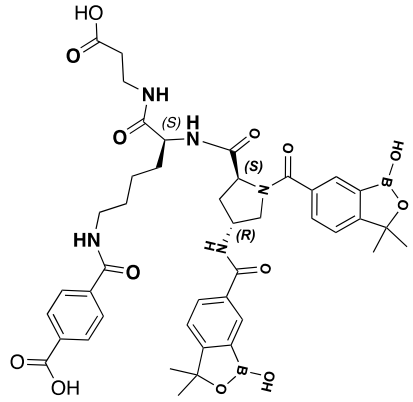
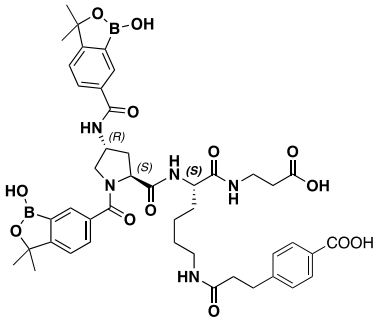
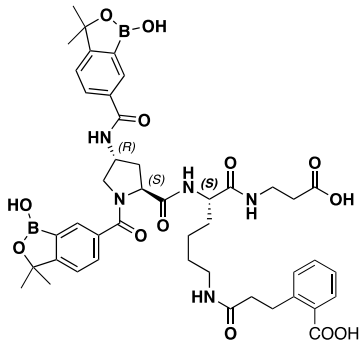
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-55A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-fenilpropanamido)hexanamido)propanoico
DSL-56A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-21	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(4-fenilbutanamido)hexanamido)propanoico
DSL-57A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-22	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(4-clorofenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico

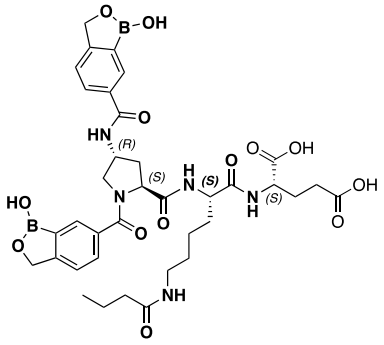
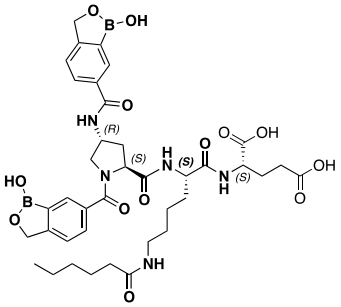
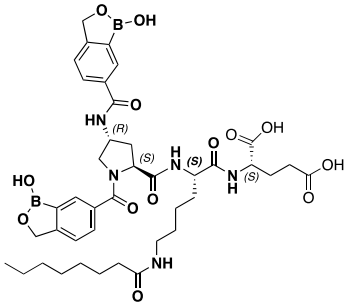
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-58A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-23	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)hexanamido)propanoico
DSL-59A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-24	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(4-etoxifenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-60A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-25	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(4-fluorofenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico

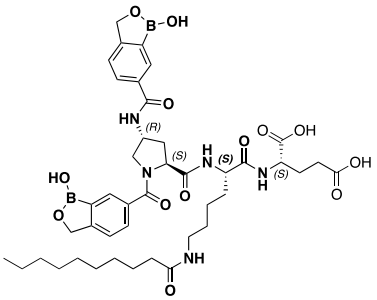
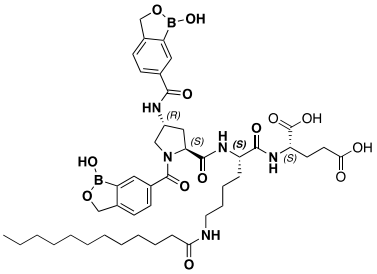
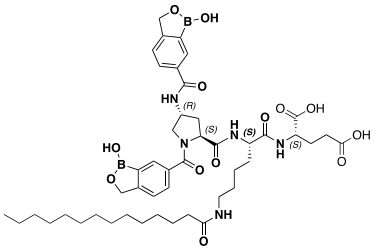
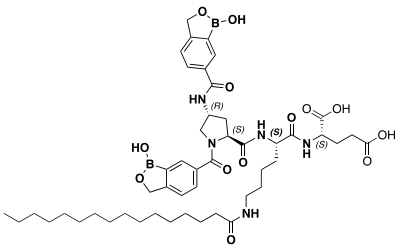
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-61A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-26	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(3-fluorofenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-62A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-27	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(5-fenilpentanamido)hexanamido)propanoico
DSL-63A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-28	 ácido 3-((*S*)-6-(3-(3,5-difluorofenil)propanamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-

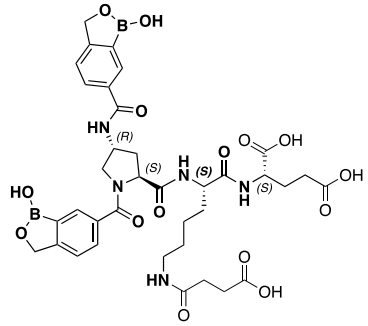
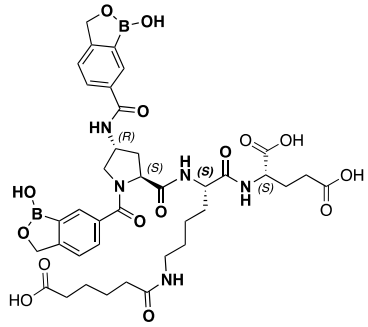
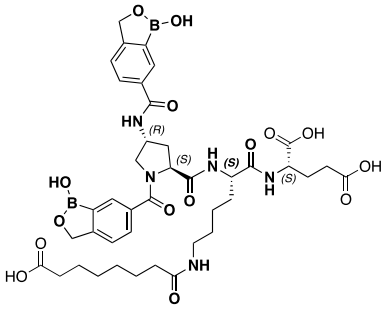
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-64A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-29	 ácido 3-((2*S*)-6-((2-(3-hidroxi-2,4,6-triiodobencil)butanoil)-λ^3-oxidaneil)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-65A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-30	 ácido 3-((*S*)-6-(4-cloro-2-((furan-2-lmetl)amino)-5-sulfamolbenzamido)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)hexanamido)propanoico
DSL-66A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-37	

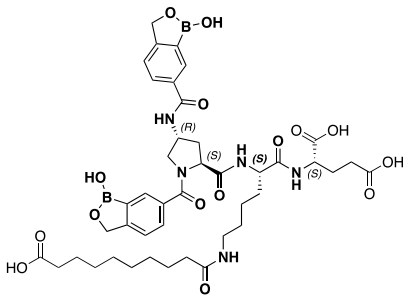
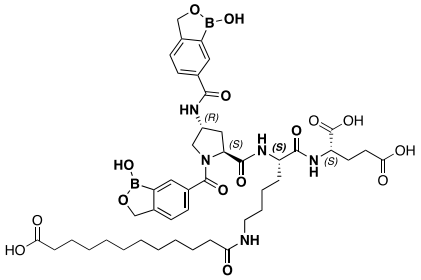
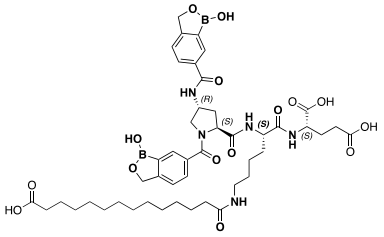
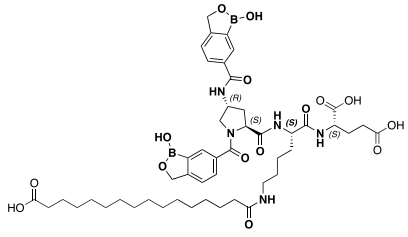
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
							 ácido (S)-18-((2S,4R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]borol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]borol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-3,12,19-trioxo-1-fenil-7,10-dioxa-4,13,20-triazatricosan-23-oico
DSL-67A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-32	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(4-oxo-4-fenilbutanamido)hexanamido)propanoico

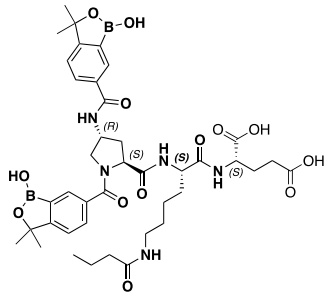
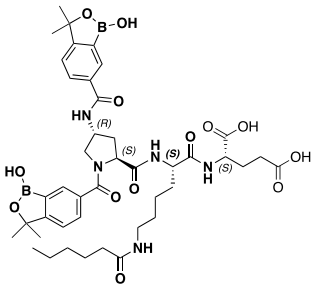
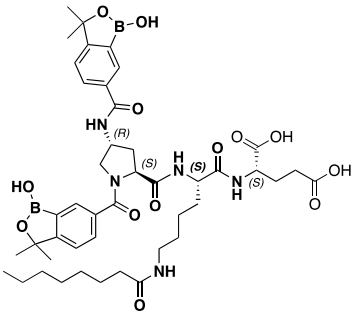
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-68A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-33	 ácido 4-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)carbamoil)benzoico
DSL-69A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-34	 ácido 4-(3-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-3-oxopropil)benzoico
DSL-70A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-31	 ácido 2-(3-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-

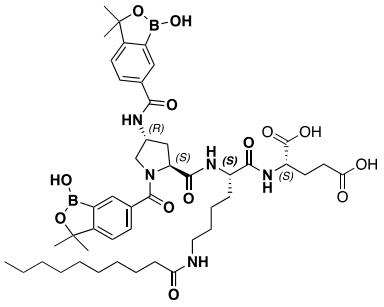
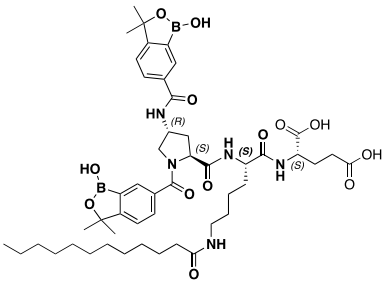
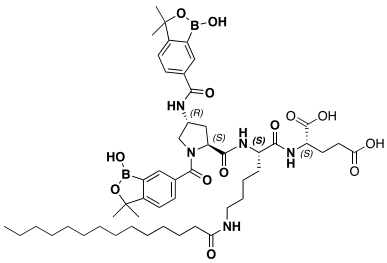
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-3-oxopropil)benzoico
DSL-71A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-1	 ácido N^6-butiril-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-72A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-2	 ácido N^6-hexanoil-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-73A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-3	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-octanoil-*L*-lisil-*L*-glutámico

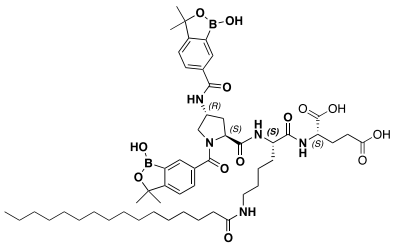
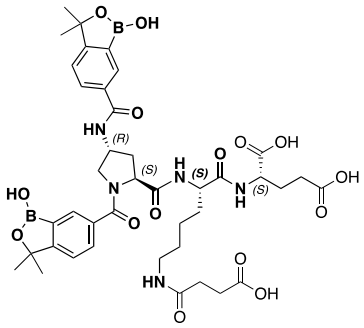
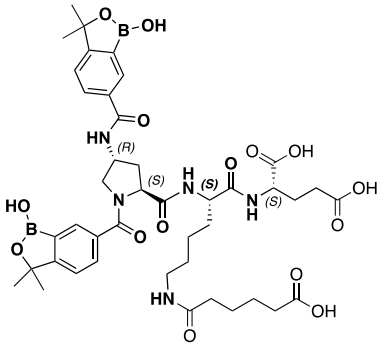
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-74A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-4	 ácido N^6-decanoil-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-75A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-5	 ácido N^6-dodecanoil-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-76A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-6	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-tetradecanoil-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-77A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-7	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-

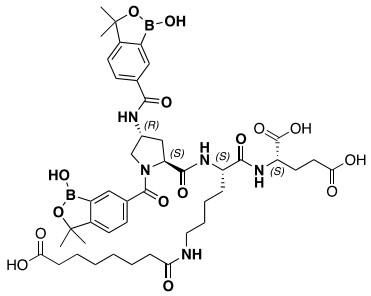
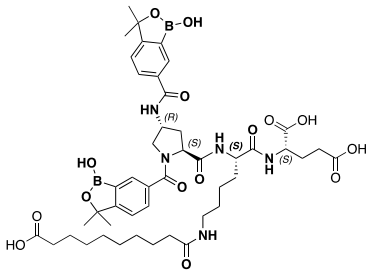
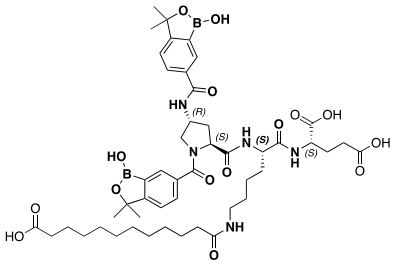
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-palmitoil-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-78A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-8	 ácido N^6-(3-carboxipropanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-79A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-9	 ácido N^6-(5-carboxipentanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-80A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-10	 ácido N^6-(7-carboxiheptanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

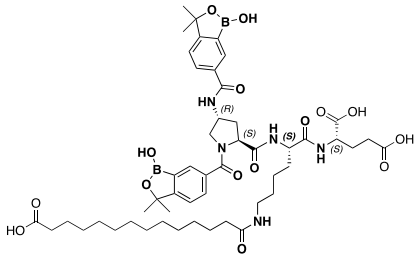
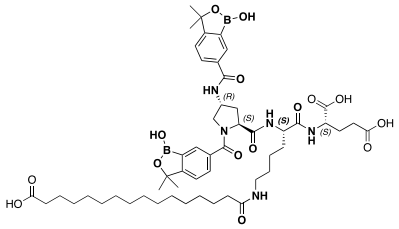
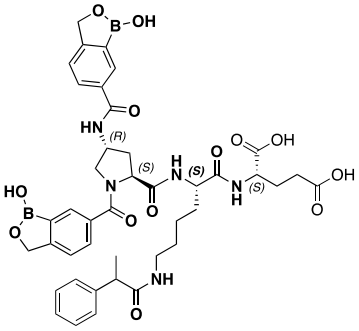
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-81A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-11	 ácido N^6-(9-carboxinonanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-82A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-12	 ácido N^6-(11-carboxiundecanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-83A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-13	 ácido N^6-(13-carboxitridecanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-84A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-14	

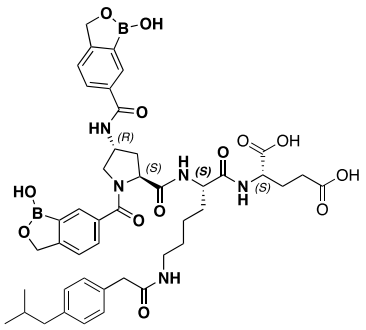
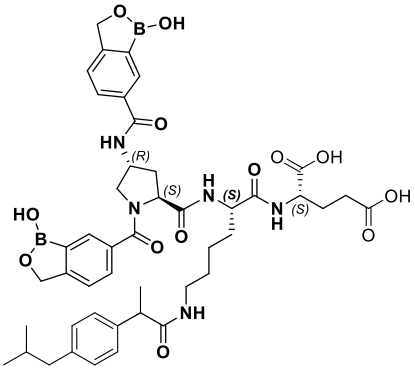
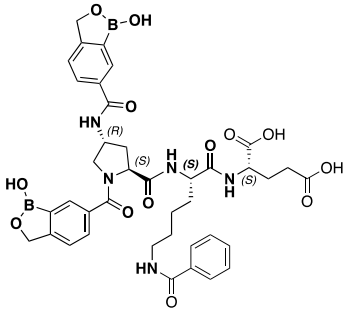
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
							ácido N^6-(15-carboxipentadecanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-85A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-1	 ácido N^6-butiril-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-86A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-2	 ácido N^6-hexanoil-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-87A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-3	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-octanoil-*L*-lisil-*L*-glutámico

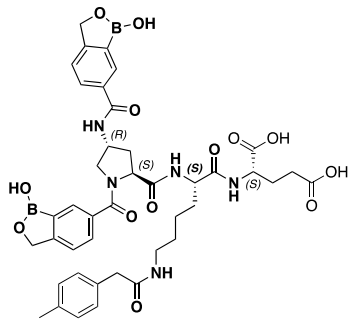
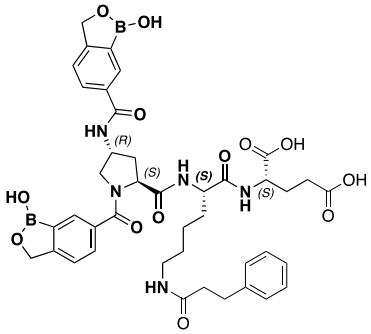
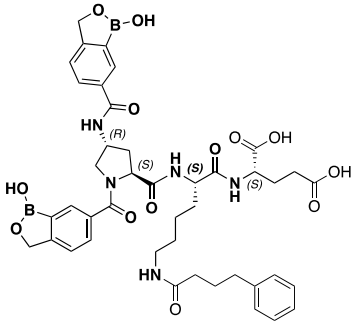
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-88A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-4	 ácido N^6-decanoil-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-89A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-5	 ácido N^6-dodecanoil-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-90A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-6	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-tetradecanoil-*L*-lisil-*L*-glutámico

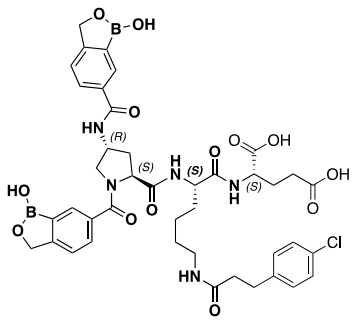
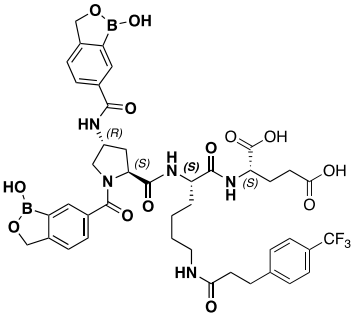
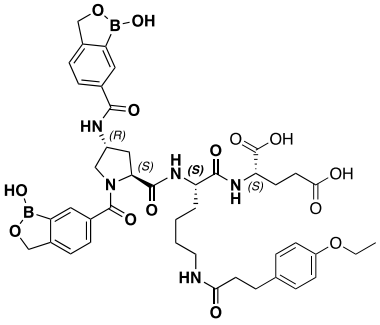
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-91A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-7	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-palmitoil-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-92A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-8	 ácido N^6-(3-carboxipropanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-93A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-9	 ácido N^6-(5-carboxipentanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

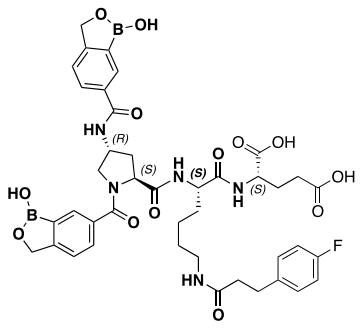
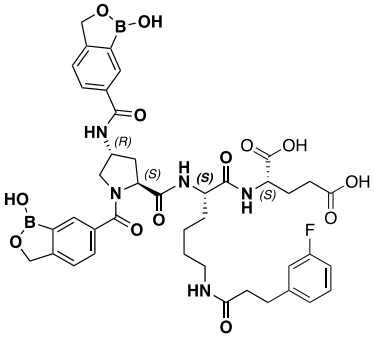
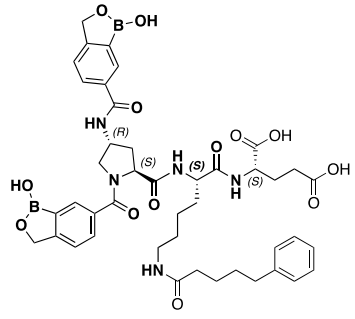
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-94A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-10	 Ácido N^6-(7-carboxiheptanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-95A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-11	 ácido N^6-(9-carboxinonanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-96A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-12	 ácido N^6-(11-carboxiundecanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

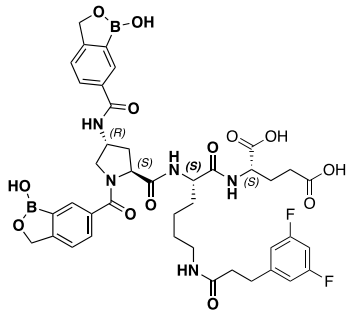
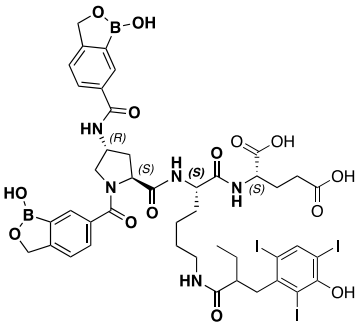
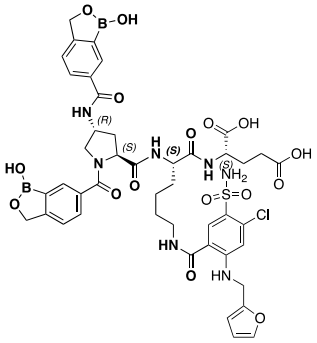
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-97A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-13	 Ácido N^6-(13-carboxitridecanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-98A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-14	 ácido N^6-(15-carboxipentadecanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-99A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-15	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(2-fenilpropanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

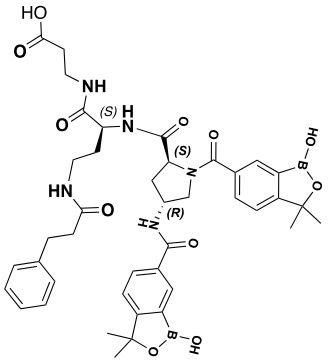
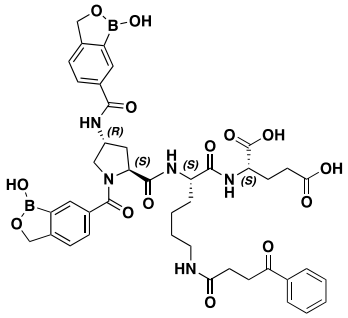
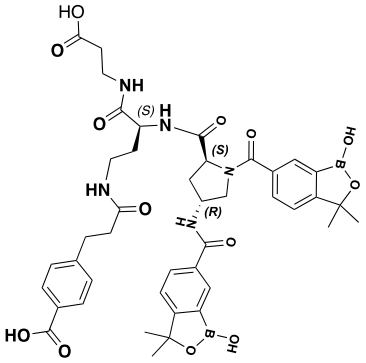
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-100A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-16	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(2-(4-isobutilfenil)acetil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-101A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-17	 ácido N2-((2S,4R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N6-(2-(4-isobutifenil)propanoil)-L-lisil-L-glutámico
DSL-102A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-18	 ácido N^6-benzoil-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

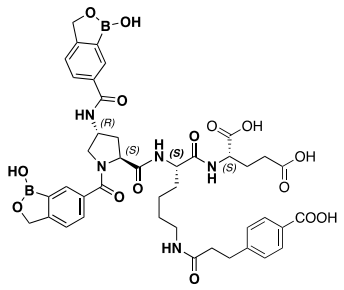
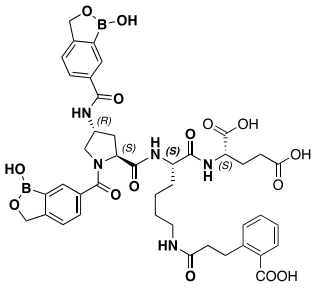
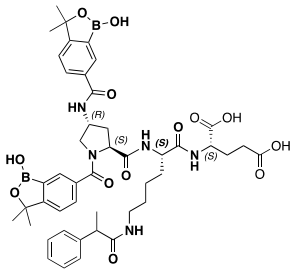
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-103A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-19	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(2-(*p*-tolil)acetil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-104A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-20	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(3-fenilpropanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-105A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-21	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6(4-fenilbutanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

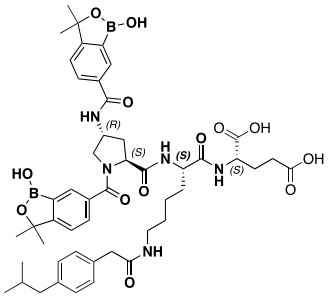
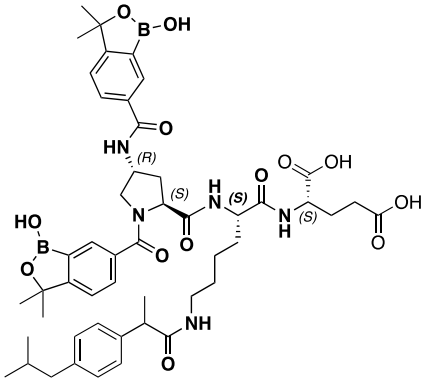
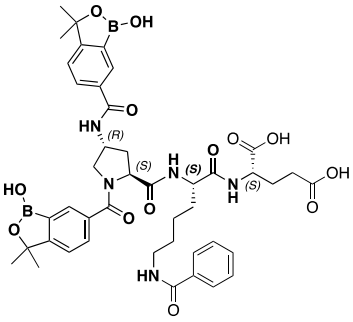
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-106A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-22	 ácido N^6-(3-(4-clorofenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-107A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-23	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-108A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-24	 ácido N^6-(3-(4-etoxifenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

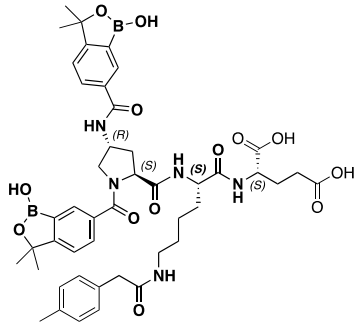
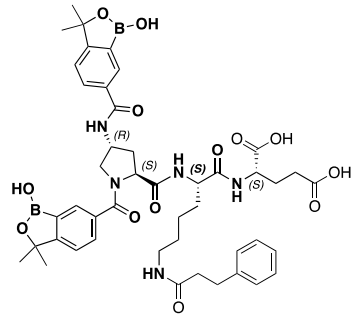
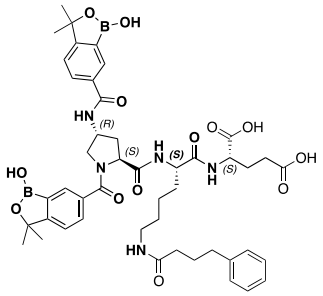
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-109A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-25	 ácido N^6-(3-(4-fluorofenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-110A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-26	 ácido N^6-(3-(3-fluorofenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-111A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-27	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6(5-fenilpentanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

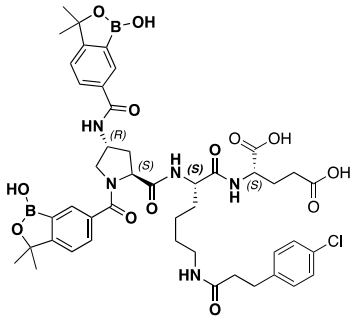
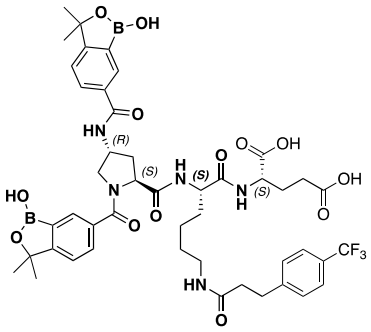
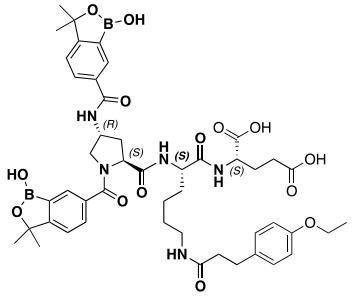
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-112A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-28	 ácido N^6-(3-(3,5-difluorofenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-113A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-29	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(2-(3-hidroxi-2,4,6-triiodobencil)butanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-114A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-30	 ácido N^6-(4-cloro-2-((furan-2-ilmetil)amino)-5-sulfamoilbenzoyi)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

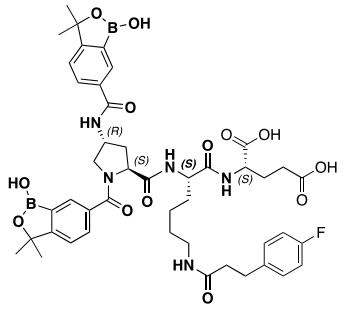
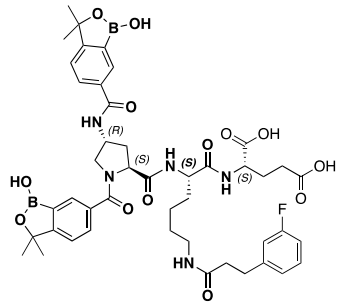
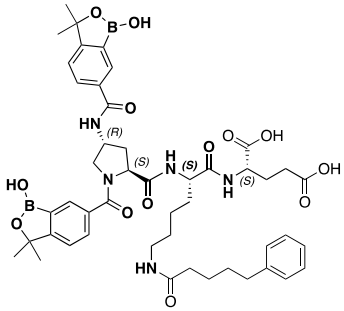
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-115A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-4-(3-fenilpropanamido)butanamido)propanoico
DSL-116A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-32	 ácido *N*2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*N*6(4-oxo-4-fenilbutanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-117A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-34	 ácido 4-(3-(((*S*)-4-((2-carboxietil)amino)-3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-4-oxobutil)amino)-3-oxopropil)benzoico

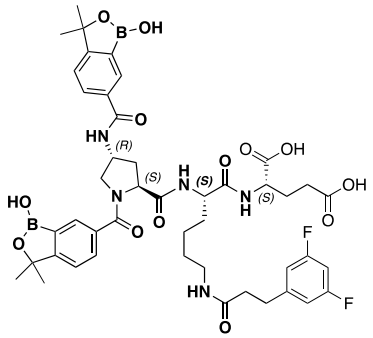
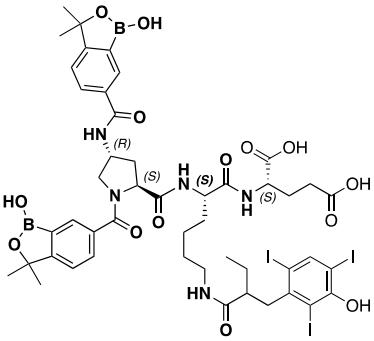
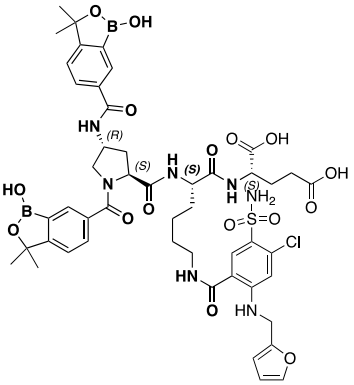
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-118A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-34	 ácido N^6-(3-(4-carboxifenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-119A	FF12A	F2	FL5B	FL69A	H	AB-31	 ácido N^6-(3-(2-carboxifenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-120A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-15	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(2-fenilpropanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

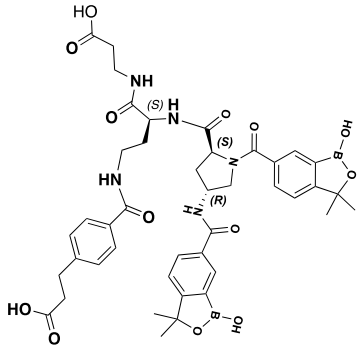
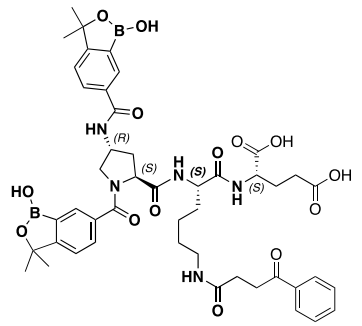
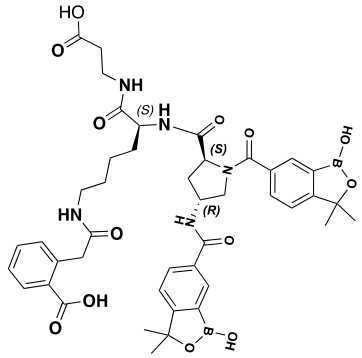
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-121A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-16	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(2-(4-isobutilfenil)acetil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-122A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-17	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(2-(4-isobutilfenil)propanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-123A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-18	 ácido N^6-benzoil-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

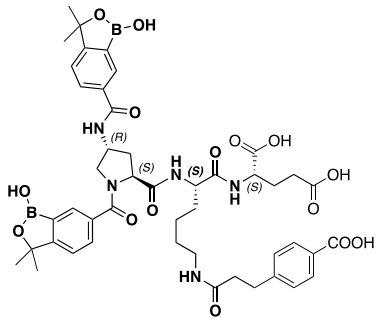
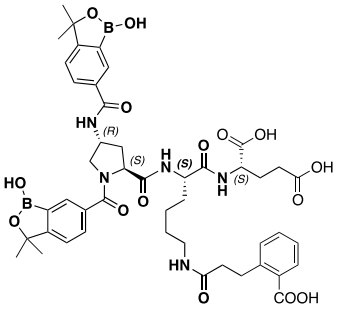
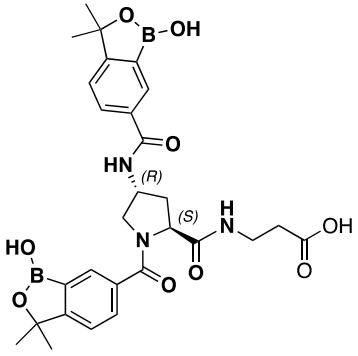
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-124A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-19	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(2-(*p*-tolil)acetil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-125A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-20	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(3-fenilpropanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-126A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-21	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(4-fenilbutanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

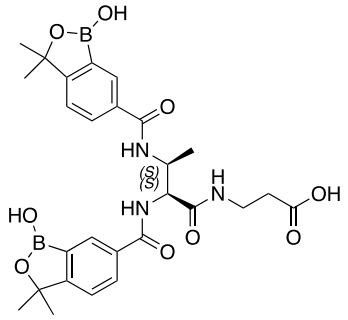
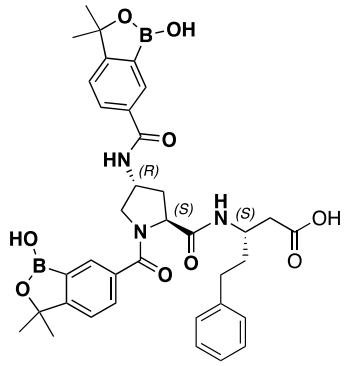
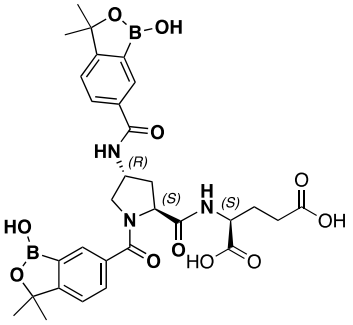
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-127A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-22	 ácido N^6-(3-(4-clorofenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-128A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-23	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-129A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-24	 ácido N^6-(3-(4-etoxifenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

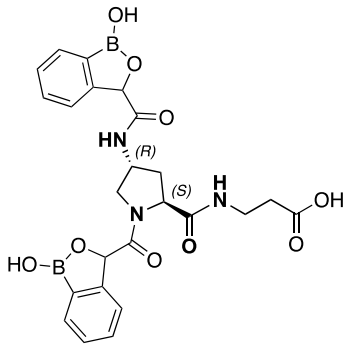
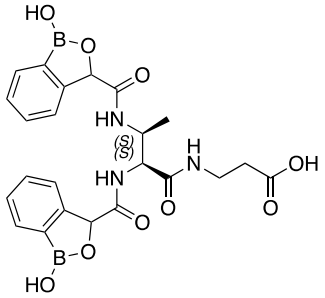
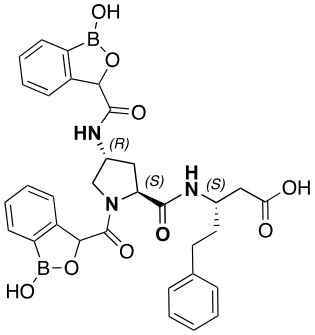
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-130A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-25	 ácido N^6-(3-(4-fluorofenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-131A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-26	 ácido N^6-(3-(3-fluorofenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-132A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-27	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(5-fenilpentanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico

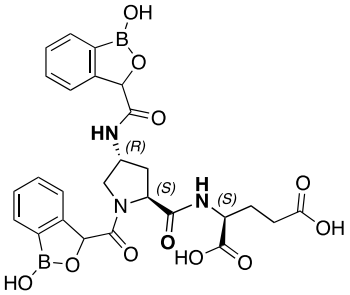
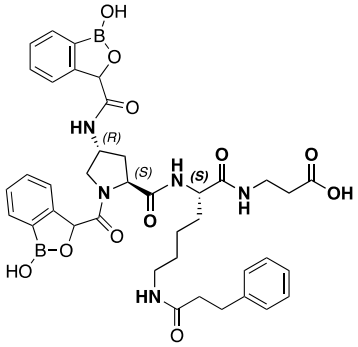
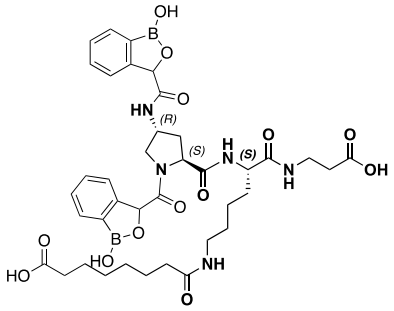
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-133A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-28	 ácido N^6-(3-(3,5-difluorofenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-134A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-29	 ácido N^6-(2-(3-hydroxy-2,4,6-triiodobencil)butanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-135A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-30	 ácido N^6-(4-cloro-2-((furan-2-ilmetil)amino)-5-sulfamoilbenzoyi)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-

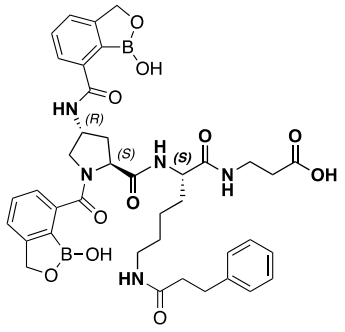
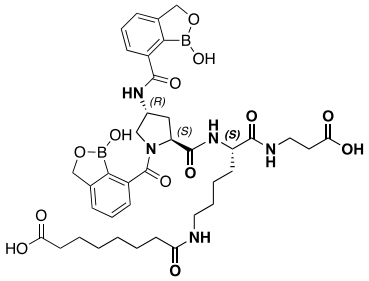
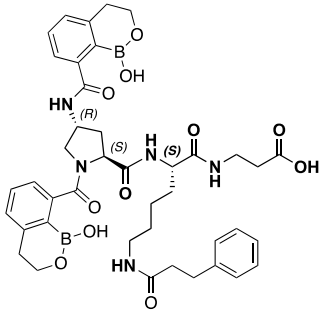
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-136A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-36	 ácido 3-(4-(((*S*)-4-((2-carboxietil)amino)-3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-4-oxobutil)carbamoil)fenil)propanoico
DSL-137A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-32	 ácido N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-138A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-38	 ácido 2-(2-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-

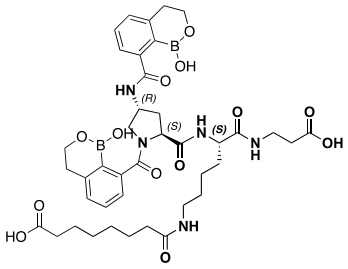
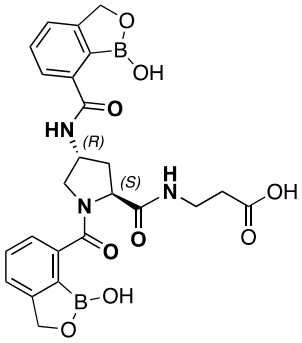
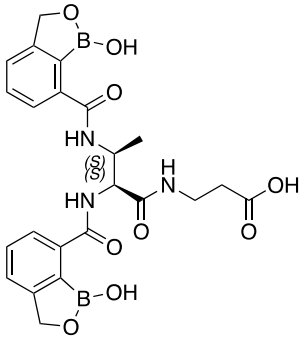
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-2-oxohetil)benzoico
DSL-139A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-34	 ácido N^6-(3-(4-carboxifenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-140A	FF12A	F7	FL5B	FL69A	H	AB-31	 ácido N^6-(3-(2-carboxifenil)propanoil)-N^2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-lisil-*L*-glutámico
DSL-141A	FF12A	F7	FL3				 ácido 3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-

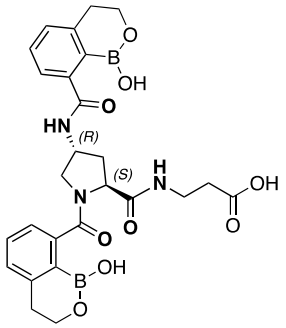
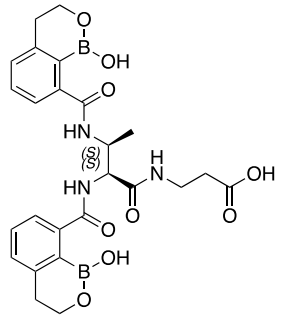
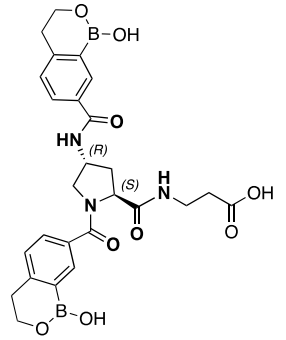
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
							carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)propanoico
DSL-142A	FF116A	F7	FL3				 ácido 3-((2*S*,3*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)butanamido)propanoico
DSL-143A	FF12A	F7	FL65				 ácido (*S*)-3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-5-fenilpentanoico
DSL-144A	FF12A	F7	FL5B				 ácido ((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-glutámico

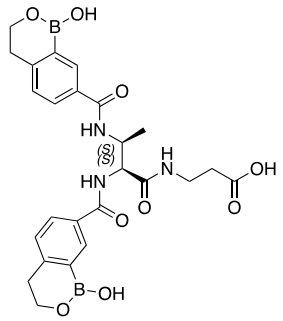
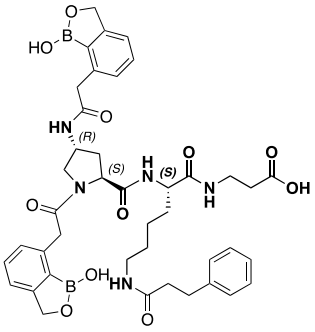
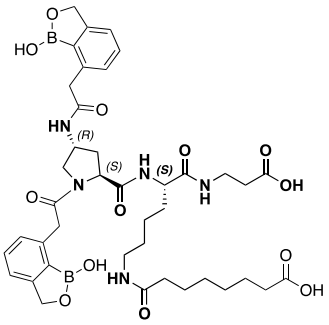
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-145A	FF12A	F13	FL3				 ácido 3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)propanoico
DSL-146A	FF116A	F13	FL3				 ácido 3-((2*S*,3*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)butanamido)propanoico
DSL-147A	FF12A	F13	FL65				 ácido (3*S*)-3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-5-fenilpentanoico

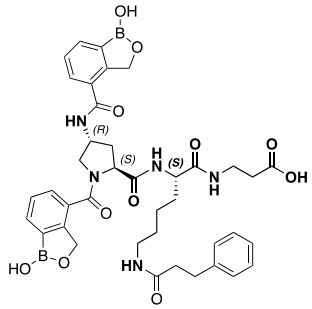
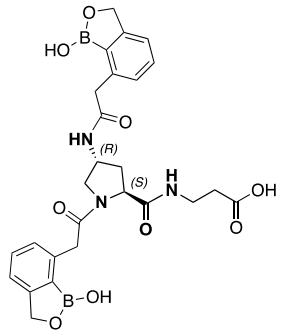
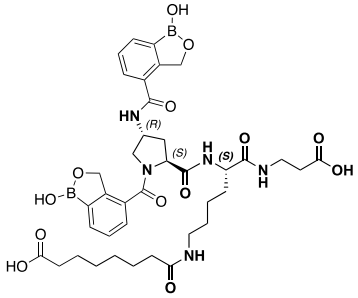
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-148A	FF12A	F13	FL5B				 ácido ((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-*L*-glutámico
DSL-149A	FF12A	F13	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((2*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-fenilpropanamido)hexanamido)propanoico
DSL-150A	FF12A	F13	FL3	FL69A	H	AB-10	 ácido 8-(((*5S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboni)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-8-oxooctanoico

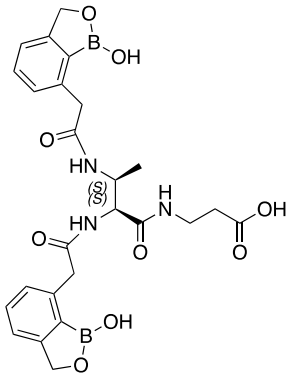
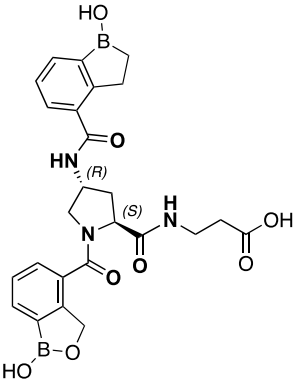
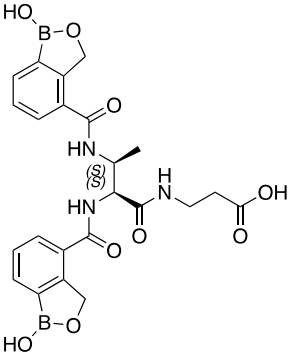
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-151A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-fenilpropanamido)hexanamido)propanoico
DSL-152A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-10	 ácido 8-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-8-oxooctanoico
DSL-153A	FF12A	F6	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-8-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-8-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-fenilpropanamido)hexanamido)propanoico

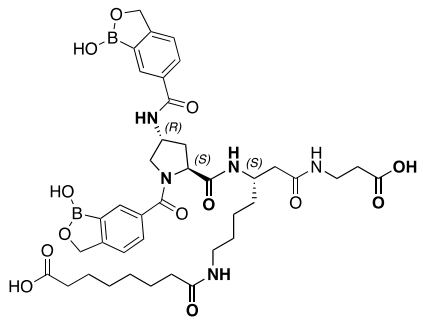
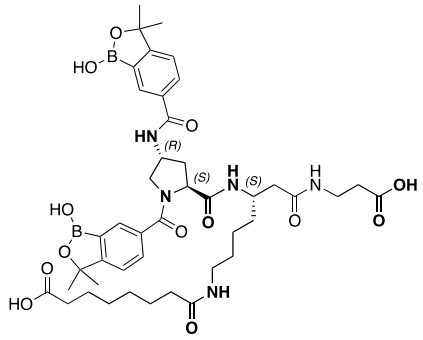
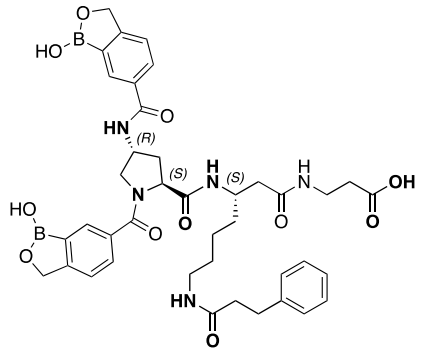
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-154A	FF12A	F6	FL3	FL69A	H	AB-10	 ácido 8-(((*S*)-6-((2-carboxiteil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-8-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-8-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-8-oxooctanoico
DSL-155A	FF12A	F2	FL3				 ácido 3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)propanoico
DSL-156A	FF116A	F2	FL3				 ácido 3-((2*S*,3*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carboxamido)butanamido)propanoico

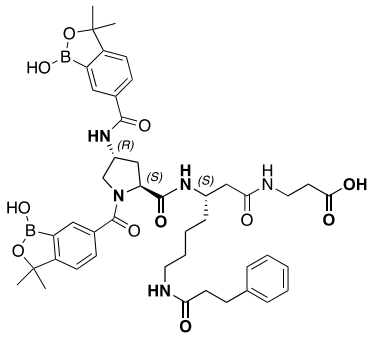
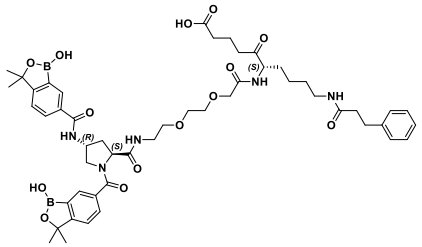
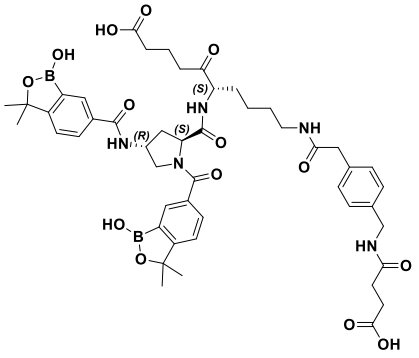
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-157A	FF12A	F6	FL3				 ácido 3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-8-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-8-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)propanoico
DSL-158A	FF116A	F6	FL3				 ácido 3-((2*S*,3*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-8-carboxamido)butanamido)propanoico
DSL-159A	FF12A	F6	FL3				 ácido 3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)propanoico

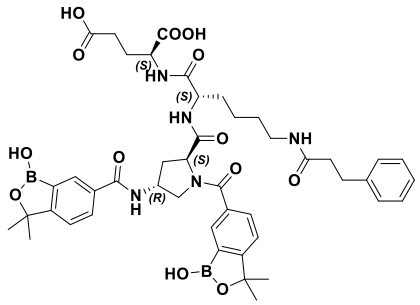
Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-160A	FF116A	F6	FL3				 ácido 3-((2*S*,3*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxaborinina-7-carboxamido)butanamido)propanoico
DSL-161A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-4-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)-1-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetil)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-fenilpropanamido)hexanamido)propanoico
DSL-162A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-10	 ácido 8-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-4-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)-1-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetil)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-8-oxooctanoico

Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-163A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((*S*)-2-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-4-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-4-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-fenilpropanamido)hexanamido)propanoico
DSL-164A	FF12A	F2	FL3				 ácido 3-((2*S*,4*R*)-4-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)-1-(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetil)pirrolidina-2-carboxamido)propanoico
DSL-165A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-10	 ácido 8-(((*S*)-6-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-4-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-4-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-oxohexil)amino)-8-oxooctanoico

Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-166A	FF116A	F2	FL3				 ácido 3-((2*S*,3*S*)-2,3-bis(2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-il)acetamido)butanamido)propanoico
DSL-167A	FF12A	F2	FL3				 ácido 3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-4-carbonil)-4-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*]borol-4-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)propanoico
DSL-168A	FF116A	F2	FL3				 ácido 3-((2*S*,3*S*)-2,3-bis(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-4-carboxamido)butanamido)propanoico

Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A'	A''	Estructura/IUPAC
DSL-169A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-10	 ácido 8-(((*S*)-7-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboni)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-7-oxoheptil)amino)-8-oxooctanoico
DSL-170A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-10	 ácido 8-(((*S*)-7-((2-carboxietil)amino)-5-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboni)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-7-oxoheptil)amino)-8-oxooctanoico
DSL-171A	FF12A	F2	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-7-(3-fenilpropanamido)heptanamido)propanoico

Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-172A	FF12A	F7	FL3	FL69A	H	AB-20	 ácido 3-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-7-(3-fenilpropanamido)heptanamido)propanoico
DSL-173A	FF12A	F7	núm.	núm.	núm.	núm.	 ácido (S)-1-((2S,4R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidin-2-il)-1,10,13-trioxo-12-(4-(3-fenilpropanamido)butil)-5,8-dioxa-2,11-diazaheptadecan-17-oico
DSL-174A	FF12A	F7	núm.	núm.	núm.	núm.	 ácido (S)-10-(2-(4-((3-carboxipropanamido)metil)fenil)acetamido)-6-((2S,4R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-5-oxodecanoico

Compuesto N.°	FF	F	Z1b	Z1b	A’	A''	Estructura/IUPAC
DSL-175A	FF12A	F7	núm.	núm.	núm.	núm.	 ácido N^2-((2S,4R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carbonil)-N^6-(3-fenilpropanoil)-L-lisil-L-glutámico

F. Síntesis de los compuestos de la fórmula IB

Se proporcionan protocolos de síntesis ilustrativos que pueden usarse para sintetizar los ejemplos descritos.

Las líneas que conectan los residuos de cisteína son enlaces disulfuro. En aras de la claridad, el H- en el extremo terminal N de las cadenas A y B de la insulina no es histidina, es el hidrógeno del extremo terminal N. El –OH que se muestra en el extremo terminal C de la cadena A y B es el extremo terminal C de la cadena respectiva.

Método 1 de expresión y conjugación de insulina

1a. Expresión de proinsulina

La proinsulina se puede expresar mediante la inducción con IPTG estándar de construcciones y vectores de expresión inducibles por IPTG en cepas de E. coli como la cepa B21. Brevemente, la construcción de expresión consta de la cadena B, el péptido C y la cadena A. Por ejemplo, la secuencia del péptido c de EAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQR (sec. con núm. de ident.: 24070) se

puede usar para la expresión de la proinsulina. La proinsulina se expresa en cuerpos de inclusión (IB), los IB se capturan, se lavan y se purifican aún más, por ejemplo, mediante una marca de his existente antes de la conjugación del sensor.

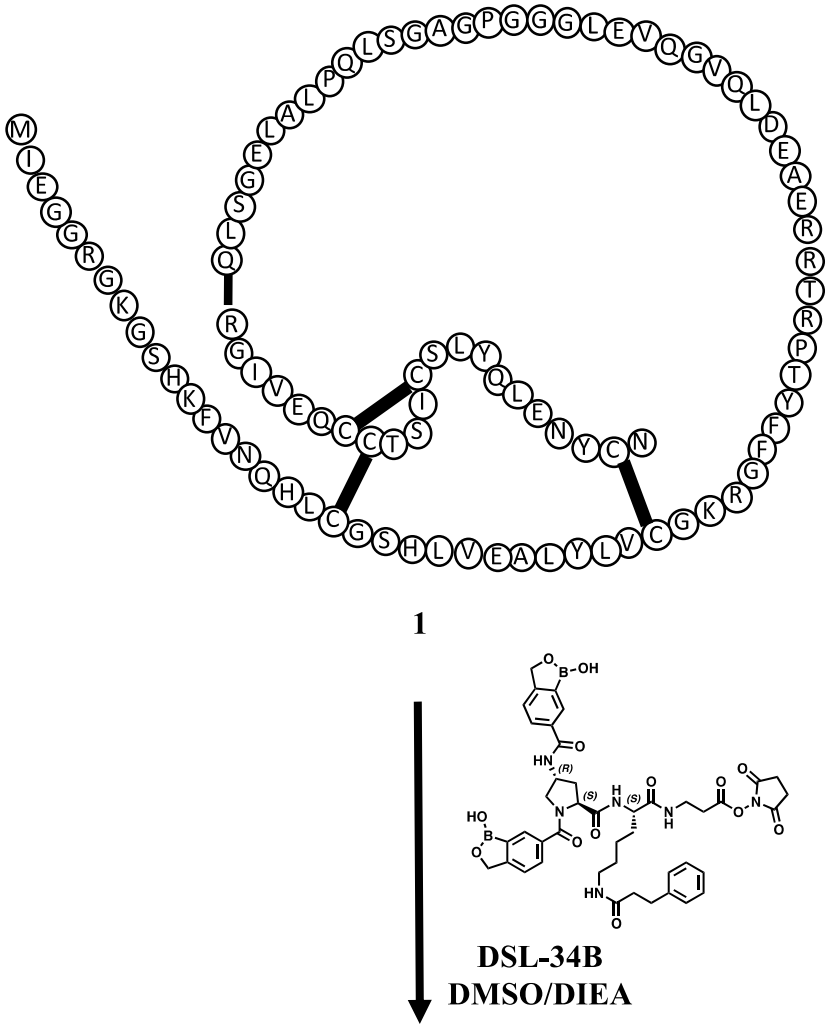
La expresión de la proinsulina de cadena única deseada se puede realizar *mediante* procedimientos conocidos en la técnica. *Ver, p. ej.*, U.S. Pat. núms. 5457066, 5700662, 5514646, 9050371, y 10400021.

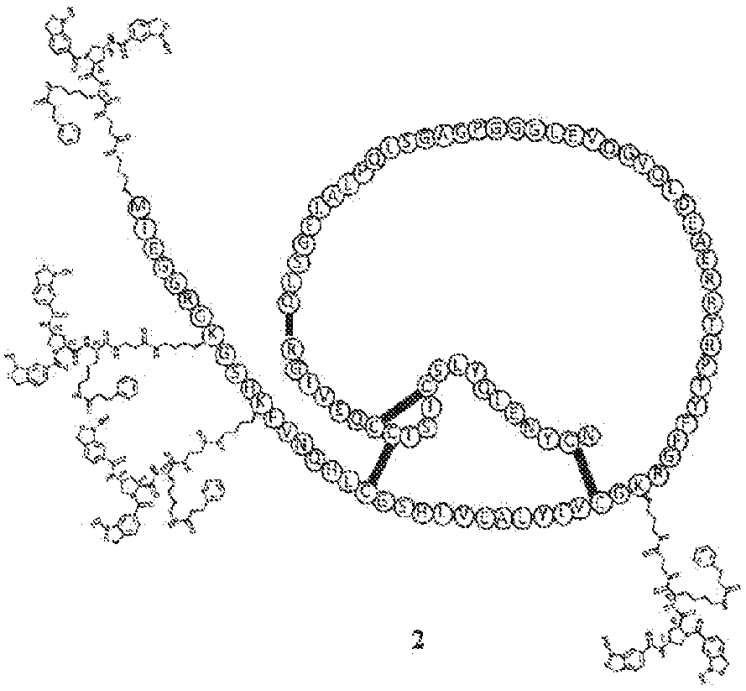
1b. Conjugación del sensor de diboronato DSL-34B con proinsulina.

A una solución de proinsulina monocatenaria **1** (sec. con núm. de ident.: 24071) (20 mg) en DMSO (200 ul) se le añadió 2,5-dioxopirrolidin-1-il 3-((S)-2-((2S,4R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carbonil)-4-(1-hidroxi-1,3-dihdirobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)pirrolidina-2-carboxamido)-6-(3-fenilpropanamido)hexanamido)propanoato (**DSL-34B**, 9,2 mg) en DMSO (200 ul) y diisopropiletilamina (DIPEA, 20 ul). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 40 ul) a la mezcla de reacción para precipitar el conjugado de proinsulina intermedio **2** (sec. con núm. de ident.: 24072). La mezcla de reacción se centrifugó (11000 RPM, 5 min), se decantó y el sobrenadante se resuspendió en 100 ul de solución de 50 mM de ácido acético (pH 4,5), 100 mM de NaCl y ACN al 30 %. La solución se diluyó con 500 ul de agua y luego se añadieron 30 ul de Tris 1 M pH 9 (concentración final 50 mM), 6 ul de $CaCl_2$ 500 mM (concentración final 5 mM). El pH se ajustó con 0,5 M NaOH (5-10 ul) a ~9-9,5 y se añadió tripsina (1:500 a 1:2000 masa de tripsina por masa de insulina ~10 ul de 0,2 ug/ml de solución madre). La solución bruta se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. El

conjugado crudo de insulina conjugada se precipitó con TFA (~200 ul), se centrifugó, se decantó. Luego, el precipitado bruto se lavó con agua (2x 500 ul), luego se disolvió en DMSO (100-200 ul), se diluyó con ACN al 20 %/agua (5-10 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones se recogieron, se congelaron y se liofilizaron para producir un polvo blanco (4-7 mg) del **Ejemplo 19A** (sec. con núm. de ident.: 24073 para la cadena A, sec. con núm. de ident.: 24075 para la cadena B).

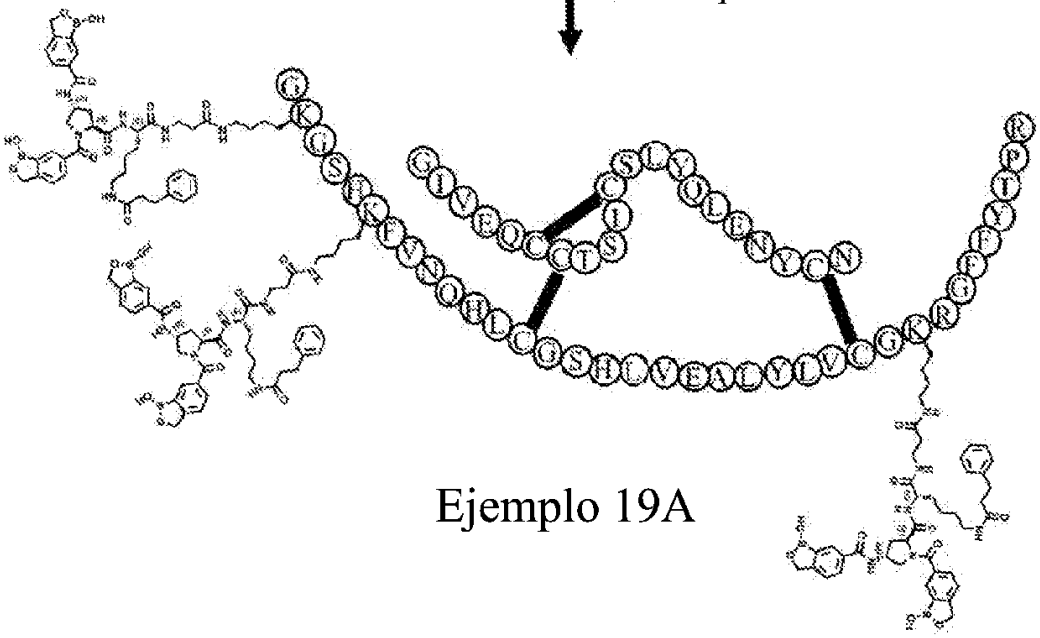
Esquema 1. Conjugación del sensor de diboronato (DSL-34B) con proinsulina (**1**).





2

1) Ácido acético 50 mM (pH 4,5)
2) 100 mM de NaCl y ACN al 30 %
3) 1 M Tris, pH 9
4) 500 mM de $CaCl_2$
5) Tripsina



Ejemplo 19A

Los Ejemplos 1A, 4A, 6A-10A, 13A, 14A, 18A, 19A, 23, 25A, 26A, 28A, 30A, 32A-36A, 44A, 45A, 47A, 67A, 73A, 76A-82A, 84A, y 85A se sintetizaron en condiciones similares.

Ejemplo	Masa esperada (masa entera)	Masa calculada $[M+5H-5H_2O]^{5+}$	Masa observada $[M+5H-5H_2O]^{5+}$	Masa calculada $[M+6H-5H_2O]^{6+}$	Masa observada $[M+6H-5H_2O]^{6+}$
Ejemplo 1A	8613,9331	1705,7866	1705,5606	1421,6555	1421,4915
Ejemplo 4A	8740,0719	1731,0144	1730,8393	1442,6787	1442,5644
Ejemplo 6A	9153,7526	1813,7505	1813,7420	1511,6254	1511,5718
Ejemplo 7A	7923,6145	1567,7229	1567,6899	1306,6024	1306,4176
Ejemplo 8A	8782,1189	1739,4238	1739,1836	1449,6865	1449,4731
Ejemplo 9A	8817,8932	1746,5786	1746,4686	1454,8155	1454,6752
Ejemplo 10A	8001,6615	1583,3323	1583,1050	1319,6102	1319,4272
Ejemplo 13A	8697,9158	1722,5862	1722,4869	1435,6526	1435,5521
Ejemplo 14A	7965,6615	1576,1323	1576,1914	1313,6102	1313,6601
Ejemplo 18A	8313,8493	1645,7699	1645,5378	1371,6416	1371,2578
Ejemplo 19A	8613,9311	1705,7862	1705,7672	1421,6552	1422,1946
Ejemplo 23A	8721,8746	1727,3749	1727,4543	1439,6458	1439,5606
Ejemplo 25A	8782,1189	1739,4238	1739,3922	1449,6865	1449,5164
Ejemplo 26A	8770,0884	1737,0176	1737,0506	1447,6814	1447,5519
Ejemplo 28A	8854,18	1753,8360	1753,5987	1461,6967	1461,5313
Ejemplo 30A	8938,2762	1770,6552	1770,4166	1475,7127	1475,5168
Ejemplo 32A	8601,9006	1703,3801	1703,5236	1419,6501	1419,6037
Ejemplo 33A	8938,2762	1770,6552	1770,7111	1475,7127	1475,7613
Ejemplo 34A	8685,9945	1720,1989	1720,3890	1433,6657	1433,8151
Ejemplo 35A	9022,3701	1787,4740	1787,5328	1489,7283	1489,7827
Ejemplo 36A	8770,0884	1737,0176	1737,1763	1447,6814	1447,6647
Ejemplo 44A	8764,2597	1735,8519	1735,8280	1446,7099	1446,6923
Ejemplo 45A	8680,1658	1719,0331	1719,2042	1432,6943	1432,4948
Ejemplo 47A	8764,2597	1735,8519	1735,6199	1446,7099	1446,4966
Ejemplo 49A	8848,3536	1752,6707	1752,6371	1460,7256	1460,6795
Ejemplo 67A	9082,2762	1799,4552	1799,2259	1499,7127	1499,5198
Ejemplo 73A	8956	1774,20	1773,98	1475,66 $[M+6H-6H_2O]^{6+}$	1475,48

Ejemplo 76A	8914,0884	1765,8177	1765,5883	1471,6814	1471,5017
Ejemplo 77A	8829,9445	1748,9889	1748,7934	1457,6574	1457,4832
Ejemplo 78A	8829,9445	1748,9889	1748,7364	1457,6574	1457,5006
Ejemplo 79A	9127,1997	1808,4399	1808,2167	1507,1999	1507,1909
Ejemplo 80A	8698,0250	1722,6050	1722,5434	1435,6708	1435,6550
Ejemplo 81A	9217,3406	1826,4621	1826,4406	1522,2234	1522,0216
Ejemplo 82A	8745,9006	1732,1801	1731,9653	1443,6501	1443,4628
Ejemplo 84A	9127,1997	1294,5999	1295,09 $[M+7H-4H_2O]^{7+}$	1510,1999	1510,4 $[M+6H-4H_2O]6^{+}$
Ejemplo 85A	8956,1353	1774,2270	1774,2454	1478,6892	1478,6870

G. Evaluación de la actividad de los compuestos en ensayos biológicos

Los compuestos ilustrativos (*p. ej.*, sensores de diboronatos) de la presente descripción pueden evaluarse usando un ensayo de desplazamiento de rojo de alizarina S (ARS).

G.1 Procedimiento para la determinación de la unión de glucosa, fructosa y lactato (Kd) usando el ensayo de desplazamiento de ARS

La constante de asociación para el evento de unión entre rojo de alizarina (ARS) y los compuestos ilustrativos se pueden determinar usando métodos estándar en la técnica. Se realizan titulaciones por triplicado de ARS 10^{-5} M en 0,1 M regulador de fosfato, pH 7,4, en una placa de 96 pocillos frente a diluciones en serie de compuestos de ejemplo, con una concentración de 0-0,1 M a 25 °C. La solución de compuesto-ARS ilustrativo se incuba durante 5-45 minutos a 25 °C, y se mide la intensidad de la fluorescencia usando una longitud de onda de excitación de 468 nm y una longitud de onda de emisión de 585 nm. Los cambios de intensidad se representan gráficamente

frente a la concentración del compuesto de ejemplo y los datos de intensidad se ajustan para producir una constante de asociación para la unión de ARS.

La constante de asociación para la unión entre un compuesto de azúcar diana (*p. ej.,* glucosa) y los grupos aromáticos que contienen boro aromáticos (compuestos DSL) se determina mediante el desplazamiento de ARS unido a los compuestos de ejemplo. Se titulan pocillos por triplicado de ARS 10^{-5} M y compuestos de ejemplo 0,1 M en amortiguador de fosfato 0,1 M, pH 7,4, en una placa de 96 pocillos frente a diluciones en serie del compuesto de azúcar diana, con una concentración que varía de 0 – 2,0 M a 25 °C. La solución de boro-ARS-carbohidrato se incuba durante 30-60 minutos a 25 °C y se mide la intensidad de cada pocillo en un lector de placas a una longitud de onda de excitación de 468 nm y una longitud de onda de emisión de 585 nm.

Los cambios en la intensidad se representan gráficamente frente a la concentración del compuesto de azúcar diana, y los datos se ajustan a una ecuación de competencia de un sitio:

$$y = min(y) + (max(y) - min(y))/(1 + 10^{x - logEC50})$$

para producir una constante de asociación para el evento de unión entre el compuesto de boro y el compuesto de azúcar diana.

Las constantes de unión de los compuestos DSL, tales como DSL-1A a DSL-172A, a glucosa, fructosa, y/o lactato pueden evaluarse y calcularse.

G.2 Demostración *in vitro* de la actividad para los compuestos de la Fórmula IB

Se sembraron en una microplaca de cultivo tisular de 96 pocillos células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan constitutivamente la isoforma β del receptor de insulina humana a 35.000 células/pocillo y se cultivaron durante la noche en medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 complementado con glutamina y suero bovino fetal al 10 % (medio de cultivo). A la mañana siguiente, el medio de cultivo se reemplazó por medio de crecimiento fresco.

Se preparó una microplaca separada de medio de enriquecimiento con una dilución en serie por etapas de los compuestos de la Fórmula IB en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (sin glucosa, sin rojo fenol, con albúmina sérica al 4 % p/v). Se prepararon pocillos de compuestos de la fórmula I diluidos en serie por triplicado con una concentración de glucosa ‘‘alta’’ (*p. ej.,* 20 mM) y ‘‘baja’’ (*p. ej.,*3 mM) apropiada para determinar el cambio en la potencia de los compuestos de la fórmula I a diversos niveles potenciales de glucosa en sangre. La insulina de tipo silvestre sirvió como control positivo y los medios sin ningún compuesto sirvieron como control negativo.

A continuación, se reemplazó el medio de crecimiento de las células en la microplaca de cultivo de tejido de 96 pocillos con medio DMEM (sin glucosa, sin rojo fenol) y se dejó reposar la placa durante 5 minutos a 37 ºC. El medio se aspiró y se reemplazó con el contenido de la placa preparada separada (medio de adición) durante 10 minutos a 37 ºC. Después de 10 minutos, se aspiró el medio de adición y las células se fijaron con formalina amortiguada neutra al 10 % durante 10 minutos a temperatura

ambiente. Se aspiró la formalina amortiguada neutra y la microplaca se lavó rigurosamente con PBS, pH 7,4. Luego la microplaca se permeabilizó y se bloqueó con PBS, pH 7,4 complementado con suero bovino fetal al 10 % v/v y Triton X-100 al 0,1 % durante 30 minutos. Luego la placa se tiñó a 4 °C durante la noche con FBS al 5 % en PBS + relación 1:680 (v:v) de anticuerpo de conejo (Rb) α-fosfo-Y1150/Y1151 IR *(Cell Signaling Technologies #3024).* Después de la incubación durante la noche seguida de lavados rigurosos con PBS, pH 7,4, la microplaca se incubó a 37 °C en FBS al 5 % en PBS + una relación de 1:1000 del anticuerpo α-conejo HRP *(Cell Signaling Technologies, núm. 7074)* durante 100 minutos. La placa se lavó rigurosamente con PBS, pH 7,4, y la lectura colorimétrica se desarrolló durante 15 minutos a 37 °C usando sustrato TMB. Se detuvo el desarrollo del color con la adición de ácido clorhídrico 0,1 M y se midió la absorbancia a 450 nm. Se graficaron los valores de absorbancia por triplicado en GraphPad Prism y se analizaron mediante una regresión logística de cuatro parámetros para generar curvas de dosis-respuesta. Las EC50 de las curvas de dosis-respuesta se compararon para evaluar la cantidad de veces de activación de los compuestos ilustrativos de la Fórmula IB de baja a alta concentración de glucosa. Se tomó la relación de los valores de EC50 para GSI a concentraciones de glucosa altas y bajas para calcular el cambio de veces en la actividad de la insulina. El EC50 se calculó usando la siguiente ecuación:

Y=Inferior + (X^Pendiente)*(Superior-Inferior)/(X^Pendiente + EC50^Pendiente).

Algunos ejemplos descritos en la presente tenían una fosforilación del receptor de insulina (fosforilación IR) (cambio de veces) que oscilaba entre ≥1,2 a 20. Algunos ejemplos descritos en la presente tenían una fosforilación del receptor de insulina (fosforilación IR) (cambio de veces) que varía de ≥1,2 a 14.

G.3 Demostración *in vivo* de la actividad para los compuestos de la Fórmula I

Ratas macho Sprague-Dawley se sometieron a canulación quirúrgica de una arteria carótida y una vena yugular para tomar muestras de sangre e infusiones y se les permitió recuperarse durante una semana. Las ratas canuladas se trataron con estreptozotocina (STZ, 55 mg/kg, 7 días) para inducir un estado diabético (concentración de glucosa en la sangre >300 mg/dl). Las ratas diabéticas se mantuvieron en ayunas durante la noche, luego se colocaron en una cámara experimental individual y se conectaron a líneas de muestreo/infusión. Antes de la inyección de ejemplos de insulina, se infundió glucosa para elevar el nivel de glucosa en sangre (BG) o se usó floridzina para reducir la BG de cada rata para lograr una cohorte de ratas en un estado hiperglucémico (200 mg/dl, N= 6-8) o estado euglucémico (100 mg/dl, N=6-8). La glucosa en la sangre y la velocidad de infusión de glucosa (GIR) requeridas para mantener la BG fijada se midieron cada 5 minutos y la GIR se ajustó para mantener el nivel de GS deseado. Se infundió continuamente somatostatina (5 ug/kg/min) durante todo el estudio mediante el comienzo con la administración de floridzina o glucosa. Al tiempo 0 min, se infundió una dosis en bolo (1 nmol/kg a 60 nmol/kg) de un compuesto de la Fórmula IB durante un período de 10

segundos, y se infundió continuamente glucosa a velocidades variables para mantener la hiperglucemia (200 mg/dl) o estado estacionario de euglucemia (100 mg/dl) durante 300 minutos. Se calculó el valor total del área bajo la curva (AUC) de la infusión de glucosa total después de la inyección del compuesto hasta que el GIR volvió a su valor previo a la inyección del compuesto o se alcanzaron los 300 minutos para hiperglucemia (200 mg/dl) y niveles euglucémicos (100 mg/dl). El área bajo la curva (AUC) se calculó usando la regla del trapezoide y mediante la aplicación de la corrección de referencia. Los valores de GIR promediados desde 30 minutos antes de las inyecciones hasta las inyecciones se restaron de cada valor de GIR desde el tiempo 0 hasta el tiempo 600 min para la corrección de la línea de base. El cálculo trapezoidal es el siguiente:

$$\int_a^b f(x)\,dx \approx (b-a)\cdot \tfrac{1}{2}(f(a)+f(b)).$$

Donde a es el primer punto de tiempo (0 min) y b es el último punto de tiempo (300 min). El área se calculó como una subdivisión de pequeños trapecios de la siguiente manera:

$$\int_a^b f(x)\,dx \approx \frac{\Delta x}{2}\left(f(x_0)+2f(x_1)+2f(x_2)+2f(x_3)+2f(x_4)+\cdots+2f(x_{N-1})+f(x_N)\right).$$

Tal que Δx es la diferencia entre cada punto de tiempo.

Los compuestos de la Fórmula IB requieren mayor GIR y AUC de infusión de glucosa total para mantener la BG hiperglucémica fijada que la BG euglucémica, lo que demuestra un aumento sensible a la glucosa en la acción hipoglucemiante del compuesto a una BG aumentada. Los compuestos exhibieron valores de AUC que oscilaban entre 250 a 5100 en condiciones hiperglucémicas y entre 200 a 4600 en niveles euglucémicos. La relación entre el AUC hiperglucémico y el AUC euglucémico se variaba de 0,1 a 3,3 en 200 mg/dl a 100 mg/dl.

G.4 Farmacocinética para compuestos de la Fórmula I

Las propiedades farmacocinéticas (PK) de los ejemplos descritos en la presente se caracterizaron también después de la inyección de ejemplos de insulina en ratas normoglucémicas tratadas como se describió anteriormente. Los datos se generaron usando el ensayo de electroquimoluminiscencia a base de rutenio Meso Scale Discovery (MSD). Se tomaron muestras de sangre a 0 min, 1 min, 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min, 210 min, 240 min, 270 min y 300 min para experimentos euglucémicos. Los valores de depuración (CL, por sus siglas en inglés), la vida media terminal (t1/2) y el volumen aparente de distribución en estado estacionario (Vss) se determinaron usando un análisis no compartimental (NCA). *Ver, p. ej.,* Kittrell HC, et al. Farmacocinética de la administración intravenosa, intramuscular, oral, y transdérmica de Flunixina Meglumina en lechones predestetados. *Front Vet Sci*. 2020 (usando PKanalix (Monolix Suite 2019R2, Lixsoft, Francia)); Nnane et al. Farmacocinética no clínica, predicción de farmacocinética humana y selección de la primera dosis en humanos para CNTO 5825, un anticuerpo monoclonal anti-

interleucina-13, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2015, 117, 219–225 (usando un módulo de análisis no compartimental en WinNonlin (versión 5.2.1) (Pharsight, Mountain View, CA, EE. UU.) para calcular los parámetros de PK).

Generalmente, NCA determinará lo siguiente directamente a partir de los datos:

- o Cmáx: concentración máxima observada (unidades=concentración)
- o Tmáx: el tiempo en donde se observó la concentración máxima (unidades=tiempo)
- o AUC: el área bajo la curva (unidades = tiempo x concentración)
- o AUMC: el área bajo la primera curva de momento (unidades = tiempo^2 x concentración)

Cada intervalo de muestreo es un trapezoide y el área de cada una puede calcularse y añadirse para todas las n muestras:

$$AUC = \int_0^{t_f} Cdt \approx \sum_{i=1}^{n-1} \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \times (t_{i+1} - t_i)$$

$$AUMC = \int_0^{t_f} t \times Cdt \approx \sum_{i=1}^{n-1} \frac{t_i C_i + t_{i+1} C_{i+1}}{2} \times (t_{i+1} - t_i)$$

La vida media CL, Vss, y la vida media se pueden calcular de la siguiente manera:

Depuración: CL = Dosis/AUC

Tiempo de residencia medio: MRT = AUMC/AUC

Volumen aparente de distribución en estado estacionario: Vss = MRT x CL

Vida media: Pendiente terminal del logaritmo natural de los datos

Las propiedades como AUC y AUMC también pueden calcularse usando extrapolación desde el último punto de tiempo al infinito para tener en cuenta los datos más allá de las observaciones disponibles. Los valores posteriores de depuración, volúmenes de distribución, *etc.* también puede cambiar con la extrapolación.

Algunos ejemplos descritos en la presente exhibieron (a) valores CL que varían de aproximadamente 0,13 ml/min/kg a aproximadamente 2,4 ml/min/kg; (b) vida media terminal que varía de al menos aproximadamente 100 minutos, por ejemplo, de 100 minutos a aproximadamente 260 minutos; y (c) valores de Vss que varían de aproximadamente 18 ml/kg a aproximadamente 123 ml/kg. Los datos respaldan una duración prolongada de la biodisponibilidad para los compuestos descritos en la presente.

También se observa en experimentos celulares con compuestos que contienen las Fórmulas FF116, y FF116A-D que los sensores con sustituyente alquilo geminal en el mismo carbono que el nitrógeno conjugado con el boroxol o boronatos proporcionaron entre 5 y 56 % una mayor capacidad de respuesta de glucosa en el rango de glucosa 3-20 mM en comparación con variantes que no tienen los sustituyentes alquilo geminales. Por ejemplo, cuando un Z1C representado por una de las Fórmulas FF12, FF12A-D, FF116, FF116A-D se conjuga con residuos de lisina en la insulina en donde se representan los boronatos (B1, B2) en las Fórmulas FF12, FF12A-D, FF116, y FF116A-D por F2, se observó que la insulina resultante está entre 11-56 % más sensible a los cambios en los niveles de glucosa entre glucosa 3-20 mM que si en lugar de una de las Fórmulas FF12, FF12A-D, FF116, y FF116A-D se usa 2,3

-ácido diaminopropiónico. Estos datos muestran que la presencia del sustituyente alquilo geminal en el mismo carbono que el nitrógeno conjugado a el boroxol o los boronatos mejora la sensibilidad a la glucosa del conjugado de insulina resultante y en las variaciones evaluadas en el rango de glucosa de 3-20 mM.

En algunas modalidades, se cree que este principio general se extiende a las otras fórmulas FF12, FF12A-D, FF114, FF115, FF116, FF116A-D, FF117, FF193, y FF203 que proporcionan un marco para mejorar la sensibilidad a la glucosa en al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 20 %, o al menos un 40 % en los rangos de glucosa de 3-20 mM o 2-50 mM.

En algunas modalidades, la presencia del grupo carbonilo adyacente o dentro de menos de dos centros de carbono lejos de los grupos amina en las Fórmulas FF (a los que se conjugan grupos aromáticos que contienen boro) puede mejorar la capacidad de respuesta a la glucosa al impactar la capacidad de desactivar la actividad de la sustancia farmacológica a través de interacciones de proteínas plasmáticas como con la albúmina y que esto es independiente de la afinidad por la glucosa, de tal manera que la afinidad por la glucosa no se ve afectada por la posición de este grupo carbonilo.

En modalidades adicionales, la farmacocinética de las moléculas y la posible unión de la albúmina o proteínas sanguíneas puede verse afectada por la posición de este grupo carbonilo y, por lo tanto, mejora la respuesta general a la glucosa mientras que la afinidad absoluta por la glucosa se mantiene o es casi idéntica. Por lo tanto, en ciertas modalidades de la presente descripción, el grupo carbonilo (como parte de un ácido, amido o enlace a X en las fórmulas FF) se coloca dentro de menos de tres, o dentro de menos de dos carbonos del centro de una de las dos aminas con las que se

conjugan los compuestos que contienen boro. En ciertas modalidades, la colocación de aminas dentro de dos centros de carbono entre sí permite la restricción espacial y geométrica de los grupos aromáticos que contienen boro para mejorar la unión de glucosa y selectivamente, y además la presencia de un grupo carbonilo (por ejemplo, como parte de un enlace amida) que está dentro de menos de dos centros de carbono, de una de las dos aminas (a las que se unen grupos aromáticos que contienen boro) asegura la unión diferencial de la albúmina de una manera que da como resultado que el compuesto muestre una sensibilidad a la glucosa en la sangre y en el cuerpo. En algunas modalidades, la combinación de restricción geométrica de las dos aminas con las que se conjugan los grupos aromáticos que contienen boro, así como la presencia del carbonilo dentro de uno o dos centros de carbono de una de las aminas proporciona los requisitos necesarios para la capacidad de sensibilidad de la glucosa en niveles fisiológicos de glucosa en sangre y plasma.

En algunas modalidades, la interacción del enlazador con el Z1c puede ayudar a mejorar además la sensibilidad a la glucosa. Por ejemplo, la sensibilidad mejorada a la glucosa puede resultar en algunas modalidades donde Z1c se selecciona de FF12, FF12A-D, FF116, FF116A-D, B1 y B2 están representados por F2 o F7, donde cada uno de los R1 restantes es H, y donde el enlazador se selecciona de un aminoácido relativamente hidrofóbico o contiene una molécula relativamente hidrofóbica (*p. ej.,* enlazador) que se selecciona de FL3, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B. Por ejemplo, la sensibilidad mejorada a la glucosa puede dar como resultado algunas modalidades en las que Z1c se selecciona de FF12, FF12A-D, FF116, FF116A-D, B1 y B2 se representan por F2 o F7, en donde uno de los R1

restantes es CF_3 y el R1 restante es H, y en donde el enlazador se selecciona de un aminoácido hidrofílico o contiene una molécula hidrofílica (*p. ej.,* enlazador) que se selecciona de FL5, FL5A, y FL5B.

En algunas modalidades, la sensibilidad a la glucosa en rangos fisiológicos de glucosa de 3-10 mM, 4-10 mM, 3-20 mM o 4-20 mM se mejora aún más mediante (i) una combinación de un enlazador relativamente hidrofóbico (*p. ej.,* FL3, FL65A, FL65B, FL69, FL69A, FL69B, FL70, FL70A, y FL70B) y un Z1c en el que tanto B1 como B2 se seleccionan de F2 o F7, en donde todos los R1 restantes son H, o (ii) una combinación de un enlazador relativamente hidrofílico (*p. ej.,* FL5, FL5A, FL5B) y un Z1c en el que tanto B1 como B2 se seleccionan de F2 o F7, en donde uno de los R1 restantes es CF3.

En algunas modalidades, la sensibilidad a la glucosa de una insulina en rangos fisiológicos de glucosa de 3-10 mM, 4-10 mM, 3-20 mM o 4-20 mM se mejora aún más mediante (i) una combinación de un enlazador relativamente hidrofóbico y un Z1c en donde tanto B1 como B2 se seleccionan de F2, en donde todos los R1 restantes son H, en donde al menos tres o al menos cuatro residuos de lisina en la insulina están conjugados a un Z1c o (ii) una combinación de un relativamente enlazador hidrofílico y un Z1c en donde tanto B1 como B2 se seleccionan de F2, en donde uno de los R1 restantes es CF3, y en donde al menos dos o al menos tres residuos de lisina en la insulina están conjugados a un Z1c.

En algunas modalidades, la sensibilidad a la glucosa de una insulina en rangos fisiológicos de glucosa de 3-10 mM, 4-10 mM, 3-20 mM o 4-20 mM se mejora aún más mediante (i) una combinación de un enlazador relativamente hidrofóbico y un Z1c en

donde tanto B1 como B2 se seleccionan de F7, en donde todos los R1 restantes son H, en donde al menos tres o al menos cuatro residuos de lisina en la insulina están conjugados a un Z1c o (ii) una combinación de un relativamente enlazador hidrofílico y un Z1c en donde tanto B1 como B2 se seleccionan de F7, en donde uno de los R1 restantes es CF3, y en donde al menos dos o al menos tres residuos de lisina en la insulina están conjugados a un Z1c.

En algunas modalidades, la sensibilidad a la glucosa se mejora a través de la selección de la combinación del enlazador indirecto y Z1c se selecciona de (i) una combinación de un enlazador relativamente hidrofóbico y un Z1c en el que tanto B1 como B2 se seleccionan de F2, en donde todos los R1 restantes son H, o (ii) una combinación de un enlazador relativamente hidrofílico y un Z1c en donde tanto B1 como B2 se seleccionan de F2, donde uno de los R1 restantes es CF3 y el R1 restante es H.

En algunas modalidades, la sensibilidad a la glucosa se mejora a través de la selección de la combinación del enlazador indirecto y Z1c se selecciona de (i) una combinación de un enlazador relativamente hidrofóbico y un Z1c en el que tanto B1 como B2 se seleccionan de F2, en donde todos los R1 restantes son H, o (ii) una combinación de un enlazador relativamente hidrofílico y un Z1c en donde tanto B1 como B2 se seleccionan de F2, donde uno de los R1 restantes es CF3 y el R1 restante es H.

En algunas modalidades, la sensibilidad a la glucosa se mejora a través de la selección de la combinación del enlazador y Z1c se selecciona de (i) una combinación de un enlazador relativamente hidrofóbico y un Z1C seleccionado de FF12, FF12A-D,

FF116, FF116A-D, en los que tanto B1 como B2 se seleccionan de F2, en los que todos los R1 restantes son H, o (ii) una combinación de un enlazador relativamente hidrofílico y un Z1c seleccionado de FF12, FF12A-D, FF116, FF116A-D, en donde tanto B1 como B2 se seleccionan de F2, en donde uno de los R_1 restantes es CF_3 y el R1 restante es H.

Los experimentos en ensayos a base de células de insulinas con residuos de lisinas conjugadas con una de las fórmulas FF12, FF12A-D, FF114, FF115, FF116, FF116A-D, FF117, FF193, y FF203 demostraron que la sensibilidad mejorada a la glucosa de las insulinas aumenta cuando uno o más residuos de lisina se modifican como se describe en la fórmula IB usando una de las fórmulas FF12, FF12A-D, FF114, FF115, FF116, FF116A-D, FF117, FF193, y FF203, y en donde los residuos de lisina están presentes en la insulina (como inserciones o mutaciones) o en un polipéptido que está anexado al terminal N o C de la cadena B de la insulina o el terminal C de la cadena A de la insulina, y en donde hay residuos de lisina adicionales dentro de la secuencia de insulina que se modifican de forma similar. Los resultados se corroboran aún más mediante la prueba de los compuestos de la Fórmula IB en modelos de ratones diabéticos STZ en donde la actividad de la insulina se mide mediante inyecciones en bolo de los compuestos de la Fórmula IB seguidas de pruebas de glucosa y mediciones de glucosa en sangre, o mediante ensayos de pinzamiento de glucosa en los que la actividad de las insulinas se mide en función de los niveles de glucosa en sangre. Los resultados mostraron además que los compuestos de ejemplo de la Fórmula IB descritos en la presente funcionan en el cuerpo y responden a cambios fisiológicos en la glucosa en sangre y proporcionan una acción dinámica de la

insulina en el cuerpo en respuesta a cambios en los niveles de glucosa en sangre. En ciertas modalidades, uno o más residuos de lisina cerca del terminal N de un polipéptido adjunto al terminal N de la cadena B de la insulina, así como al menos una lisina adicional en la cadena B de la insulina, se conjugan como se describe por la Fórmula I.

Secuencias

En ciertas modalidades, se adjunta una secuencia al terminal N y/o terminal C, y/o se inserta en la secuencia de la cadena A de la insulina, en donde la cadena A de la insulina comprende una de las siguientes secuencias, opcionalmente con hasta cuatro eliminaciones y/o mutaciones adicionales:

GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 1);

GIVKQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 3);

GIVEQCCHSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 4);

GIVEQCCASICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.:5);

GIVEQCCTRICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 6);

GIVEQCCTKICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 7);

GIVEQCCTSICSEYQENYCN (sec. con núm. de ident.: 8);

GIVKQCCTSICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 9);

GIVEQCCHSICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 10);

GIVEQCCASICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 11);

GIVEQCCTRICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 12);

GIVEQCCTKICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 13);

GIVEQCCTSICSEYQENYCG (sec. con núm. de ident.: 14);

GIVEQCCTSICSEYQENYC (sec. con núm. de ident.: 15);

GIVEQCCTSICSLYQLENYCNK (sec. con núm. de ident.: 16);

KPGIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 17);

KPIVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 18);

KPVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 19);

KPGVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 20);

GEKPVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 21);

KPGEKPVEQCCTSICSLYQLENYCN (sec. con núm. de ident.: 22);

KPVEQCCTSICSLYQLENYCNK (sec. con núm. de ident.: 23);

KPVEQCCTSICSLYQLENYCNEKP (sec. con núm. de ident.: 24);

GIVEQCCTSICSLYQLENYCGK (sec. con núm. de ident.:25);

KPGIVEQCCTSICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 26);

KPIVEQCCTSICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 27);

KPVEQCCTSICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 28);

KPGVEQCCTSICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 29);

GEKPVEQCCTSICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 30);

KPGEKPVEQCCTSICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 31);

KPVEQCCTSICSLYQLENYCGK (sec. con núm. de ident.: 32);

KPVEQCCTSICSLYQLENYCGEKP (sec. con núm. de ident.: 33);

GIVEQCCTSICSLYQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 24051); y

GIVEQCCTSICSLEQLENYCG (sec. con núm. de ident.: 24052);

y/o se adjunta una secuencia al extremo terminal N y/o extremo terminal C, y/o se inserta en la secuencia de la cadena B de la insulina, en donde la cadena B de la insulina comprende una de las siguientes secuencias, y opcionalmente con hasta cuatro eliminaciones y/o mutaciones adicionales:

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 2);

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTP (sec. con núm. de ident.: 34);

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTP (sec. con núm. de ident.: 35);

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 36);

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYT (sec. con núm. de ident.: 37);

VNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 38);

NQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 39);

QHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 40);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 41);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 42);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKEGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 43);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 44);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 45);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 46);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKNGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 47);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKNGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 48);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKNGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 49);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKNGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 50);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKNGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 51);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKEGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 52);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKEGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 53);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKEGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 54);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKEGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 55);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKEGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 56);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 57);

PVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 58);

PVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 59);

PVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 60);

PNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 61);

PNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 62);

PNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 63);

PQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 64);

PQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 65);

PQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 66);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 67);

PFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 68);

PVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 69);

PVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 70);

PNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 71);

PNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 72);

PQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 73);

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 74);

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 24047);

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 24048);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 24060);

KGSHFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 24061);

KGSHQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 24062);

KGSHKQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 24063);

GKPGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 24064);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25000);

KFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25001);

KHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25002);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25003);

KFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25004);

KHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25005);

KFVSQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25006);

KFVTQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25007);

KFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25008);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25009);

KHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25010);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25011);

KFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25012);

KHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25013);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25014);

KFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25015);

KHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25016);

KFVSQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25017);

KFVTQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25018);

KFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25019);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25020);

KHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25021);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25022);

KFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25023);

KHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25024);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25025);

KFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25026);

KHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25027);

KFVSQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25028);

KFVTQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25029);

KFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25030);

KFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25031);

KHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25032);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25033);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25034);

KHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25035);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25036);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25037);

KHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25038);

KFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25039);

KFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25040);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25041);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25042);

KHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25043);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25044);

KHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25045);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25046);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25047);

KHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25048);

KFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25049);

KFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25050);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25051);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25052);

KHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25053);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25054);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25055);

KHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25056);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25057);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25058);

KHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25059);

KFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25060);

KFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25061);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25062);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25063);

KHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25064);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25065);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25066);

KHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25067);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25068);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25069);

KHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25070);

KFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25071);

KFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25072);

KFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25073);

KFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25074);

KHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25075);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25076);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25077);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25078);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25079);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25080);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25081);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25082);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25083);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25084);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25085);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25086);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25087);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25088);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25089);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25090);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25091);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25092);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25093);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25094);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25095);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25096);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25097);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25098);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25099);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25100);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25101);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25102);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25103);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25104);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25105);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25106);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25107);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25108);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25109);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25110);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25111);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25112);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25113);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25114);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25115);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25116);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25117);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25118);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25119);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25120);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25121);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25122);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25123);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25124);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25125);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25126);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25127);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25128);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25129);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25130);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25131);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25132);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25133);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25134);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25135);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25136);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25137);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25138);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25139);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25140);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25141);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25142);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25143);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25144);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25145);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25146);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25147);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25148);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25149);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25150);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25151);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25152);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25153);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25154);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25155);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25156);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25157);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25158);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25159);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25160);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25161);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25162);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25163);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25164);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25165);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25166);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25167);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25168);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25169);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25170);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25171);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25172);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25173);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25174);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25175);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25176);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25177);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25178);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25179);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25180);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25181);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25182);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25183);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25184);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25185);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25186);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25187);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25188);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25189);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25190);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25191);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25192);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25193);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25194);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25195);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25196);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25197);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25198);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25199);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25200);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25201);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25202);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25203);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25204);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25205);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25206);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25207);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25208);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25209);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25210);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25211);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25212);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25213);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25214);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25215);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25216);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25217);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25218);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25219);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25220);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25221);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25222);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25223);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25224);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25225);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25226);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25227);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25228);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25229);

GKGSHKHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25230);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25231);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25232);

GKGSHKHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25233);

GKGSHKFVSQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25234);

GKGSHKFVTQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25235);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25236);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 25237);

GKGSHKHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25238);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25239);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25240);

GKGSHKHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25241);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25242);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25243);

GKGSHKHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25244);

GKGSHKFVSQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25245);

GKGSHKFVTQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25246);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25247);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25248);

GKGSHKHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25249);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25250);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25251);

GKGSHKHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25252);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25253);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25254);

GKGSHKHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25255);

GKGSHKFVSQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25256);

GKGSHKFVTQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25257);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25258);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25259);

GKGSHKHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25260);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25261);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25262);

GKGSHHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25263);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25264);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25265);

GKGSHHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25266);

GKGSHKFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25267);

GKGSHKFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25268);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25269);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25270);

GKGSHHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25271);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25272);

GKGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25273);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25274);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25275);

GKGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25276);

GKGSHKFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25277);

GKGSHKFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25278);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25279);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25280);

GKGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25281);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25282);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25283);

GKGSHHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25284);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25285);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25286);

GKGSHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25287);

GKGSHKFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25288);

GKGSHKFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25289);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25290);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25291);

GKGSHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25292);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25293);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25294);

GKGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25295);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25296);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25297);

GKGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25298);

GKGSHKFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25299);

GKGSHKFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25300);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25301);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25302);

GKGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25303);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25304);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25305);

KGSHKHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25306);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25307);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25308);

KGSHKHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25309);

KGSHKFVSQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25310);

KGSHKFVTQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25311);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25312);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25313);

KGSHKHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25314);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25315);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25316);

KGSHKHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25317);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25318);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25319);

KGSHKHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25320);

KGSHKFVSQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25321);

KGSHKFVTQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25322);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25323);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25324);

KGSHKHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25325);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25326);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25327);

KGSHKHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25328);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25329);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25330);

KGSHKHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25331);

KGSHKFVSQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25332);

KGSHKFVTQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25333);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25334);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25335);

KGSHKHLCGSHLVEALYLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25336);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25337);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25338);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25339);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25340);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25341);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTRP (sec. con núm. de ident.: 25342);

KGSHKFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25343);

KGSHKFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25344);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25345);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25346);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25347);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25348);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25349);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25350);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25351);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTKP (sec. con núm. de ident.: 25352);

KGSHKFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25353);

KGSHKFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25354);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25355);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25356);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25357);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25358);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25359);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25360);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25361);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25362);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTRP (sec. con núm. de ident.: 25363);

KGSHKFVSQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25364);

KGSHKFVTQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25365);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25366);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25367);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGKRGFHYTPR (sec. con núm. de ident.: 25368);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25369);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25370);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKPT (sec. con núm. de ident.: 25371);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25372);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25373);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTKP (sec. con núm. de ident.: 25374);

KGSHKFVSQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25375);

KGSHKFVTQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25376);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25377);

KGSHKFVNQHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25378);

KGSHKHLCGSHLVEALHLVCGDRGFHYTPK (sec. con núm. de ident.: 25379);

KGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 25380);

GKGSHKFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 25381);

KGGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25382);

GKGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25383);

KGGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 25384);

GKGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 25385);

KGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 25386);

GKGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25387);

GKGSHGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 25388);

KGGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25389);

GKGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25390);

KGGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 25391);

GKGGGGSGGGGSGGGGSFVGQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPRT (sec. con núm. de ident.: 25392);

KGSHKFVDQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPR (sec. con núm. de ident.: 25393);

KFVDQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTPKT (sec. con núm. de ident.: 25394);

KGGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25395);

GKGSHKFVNQHLCGSHLVEALYLVCGKRGFFYTRPT (sec. con núm. de ident.: 25396); y GKGGGGSGGGGSGGGGSFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK (sec. con núm. de ident.: 25397).